



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Educación Continua

FACULTAD DE MEDICINA



► <http://extension.medicinaudea.co> ◀

IMPETURBABILIDAD, ECUANIMIDAD Y SABIDURÍA W. OSLER



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

XVII Curso de Actualización en Medicina Interna

© Universidad de Antioquia
ISSN: (en trámite)

Primera edición: Marzo de 2017, Medellín
Periodicidad: anual
Impresión y terminación: Publicaciones VID,
obra de la Congregación Mariana

Impreso y hecho en Colombia / Printed and made in Colombia

Prohibida la reproducción sin autorización de la Universidad de
Antioquia

Comité editorial:
Edwin Uriel Suárez Merchán
Edwin Jesús Ariza Parra
Elsy Cristina Sierra Vargas
Paola Eugenia Pizano Ospina
Sebastián Ruiz Giraldo

Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia
PBX: 2192420
Correo electrónico: medicinainterna@udea.edu.co

Centro de Extensión, Facultad de Medicina, Universidad de
Antioquia
PBX: 2196940 - 2196947

Fotografía tomada de: Osler Library

El contenido de la obra corresponde al derecho de expresión de
los autores y no compromete el pensamiento institucional de la
Universidad de Antioquia



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XVII Curso de
Actualización en
Medicina Interna

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido

CARDIOLOGÍA

Enfoque diagnóstico de dolor torácico agudo.....	7
Anticoagulación oral en fibrilación auricular	18
Anticoagulación en poblaciones especiales.....	25
Hipertensión arterial resistente y secundaria: enfoque y manejo	32
Enfoque del paciente con pericarditis	40

NEUMOLOGÍA

Exacerbación de la EPOC.....	56
Neumonía grave	64

ENDOCRINOLOGÍA

Hipotiroidismo	72
Enfoque del paciente con hipertiroidismo	80
Insuficiencia adrenal.....	88
Manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2	98

HEMATOLOGÍA - ONCOLOGÍA

Enfoque del paciente con trombocitopenia.....	106
Enfoque del paciente con anemia	115
Abordaje diagnóstico del paciente con pancitopenia	128
Enfoque del paciente con tendencia al sangrado	147
Enfoque del paciente con adenopatías	159
Escenarios en trombosis venosa	168
Cáncer de primario desconocido	179
Tamización en cáncer	188

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Enfoque del paciente con fiebre de origen desconocido	199
Diarrea en el paciente con VIH	209
Enfermedad neurológica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	219
Síntomas respiratorios en el paciente con VIH: enfoque práctico	226
Enfoque del paciente con síndrome ictero hemorrágico.....	234
Una aproximación racional al paciente con sepsis	251
Infección urinaria: visión de una misma enfermedad en escenarios diferentes	258
Enfoque del paciente con sospecha de tuberculosis pulmonar.....	266

REUMATOLOGÍA

Autoanticuerpos en la práctica clínica: cuándo ordenarlos y cómo interpretarlos.....	273
Enfoque del paciente con dolor articular	282
Enfoque del paciente con miopatía.....	293
Enfoque del paciente con sospecha de vasculitis sistémica.....	304

NEFROLOGÍA

Enfoque del paciente con sospecha de glomerulopatía.....	313
Enfermedad mineral ósea en enfermedad renal crónica.....	321
Anemia y enfermedad renal crónica	328

GASTROENTEROLOGÍA - HEPATOLOGÍA

Enfoque de la hipertensión portal.....	335
Falla hepática aguda	343
Trastornos gastrointestinales funcionales: abordaje diagnóstico	351
Enfoque del paciente con colitis ulcerosa	361

EPIDEMIOLOGÍA

El ensayo clínico: aproximación a su validez e interpretación.....	369
--	-----

Prólogo

Vivimos en un mundo dinámico y complejo. Día a día surgen nuevas teorías, nuevos modelos, nuevas maneras de explicar y de tratar de modificar nuestra realidad. Dado que nuestro foco de interés es la salud y la vida de las personas, es perentorio reevaluar de manera continua nuestros conocimientos, destrezas y métodos para poder ofrecer todos nuestros esfuerzos basados en las mejores pruebas disponibles e intentar conseguir los mejores resultados en el complejo escenario de la atención en salud.

El creciente acervo de información disponible convierte en un enorme desafío nuestra necesidad y obligación de mantenernos actualizados. La especialización constante de los saberes en medicina dificulta aún más nuestra responsabilidad de mantenernos vigentes frente a los adelantos constantes con que contamos para el ejercicio de nuestra profesión.

Hace varias décadas los residentes de medicina interna, apoyados por varios profesores del departamento, preparan cuidadosamente una serie de temas de capital importancia del vasto y maravilloso campo de la medicina interna y varias de sus supra especialidades, para entregarlos mediante conferencias y memorias a toda la comunidad médica. Para esta nueva versión se espera seguir aumentando el alcance y el impacto de este trabajo grupal de alta calidad mediante el crecimiento de la participación virtual en las conferencias y la entrega de memorias en formato electrónico.

Esperamos que esta colección de memorias sea de su completa aceptación y contribuyan en su crecimiento académico y en la atención de sus pacientes con las más altas cualidades académicas y humanas. ¡Buen provecho!

Mauricio Restrepo Escobar, MD, MSc
Internista, reumatólogo, epidemiólogo clínico
Profesor asociado
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia

Enfoque diagnóstico de dolor torácico agudo

Edwin J. Ariza Parra

Residente Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

El dolor torácico agudo (DTA) es el segundo motivo de consulta más frecuente en el servicio de urgencias y demanda destreza clínica para su adecuado abordaje, dado que un mal enfoque inicial lleva a la inadecuada utilización de recursos y/o retraso en el tratamiento.

Existen múltiples etiologías, en su mayoría de buen pronóstico (2/3), frecuentemente de origen gastrointestinal y osteomuscular. Sin embargo destacan 6 etiologías amenazantes de la vida, que deben reconocerse y descartarse inicialmente.

Los pacientes serán clasificados según 3 variables: estabilidad clínica, pronóstico inmediato y seguridad de dar alta temprana, para luego evaluar la probabilidad clínica de la sospecha diagnóstica.

Síndrome coronario agudo (SCA)

Puede presentarse como angina inestable (AI) o infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación del segmento ST, siendo un 9-15% de las causas de DTA. A su vez, 2% de los pacientes que son dados de alta tienen el doble de riesgo de muerte.

La AI se define dentro de 4 escenarios: angina en reposo mayor de 20 minutos, angina posinfarto, angina *in crescendo* o angina de reciente co-

mienzo (últimas 4 semanas clasificada como III o IV según la Sociedad Canadiense de Cardiología).

La causa más común es la obstrucción coronaria aterosclerótica, siendo la prueba estándar la coronariografía, sin embargo hay otras causas de infarto agudo de miocardio sin obstrucción aterosclerótica trombótica (MINOCA) clasificadas a partir de la angiografía del ventrículo izquierdo como causas epicárdicas (probable trombo o espasmo) y microvasculares (miocarditis, síndrome de takotsubo, microembolismo).

Dentro de las características del dolor (Tabla 1), cabe mencionar que la reproducción a la palpación y dolor pleurítico son predictores negativos (LR-: 1.2), mientras la respuesta a nitroglicerina no tiene implicación diagnóstica.

Además el SCA puede presentarse sin dolor torácico en mujeres y con menor evidencia en edad avanzada y diabetes.

Tabla 1. | **Variables que aumentan la probabilidad de SCA**

Factores de riesgo asociados a SCA	LR+
Previa prueba estrés anormal	3.1
Enfermedad arterial periférica	2.7
Características del dolor torácico	
Irradiación a ambos brazos	2.6
Similar a isquemia previa	2.2
Cambio en el patrón de dolor	2
Examen físico	
Hipotensión	3.9
Crépitos pulmonares	2
Hallazgos electrocardiográficos	
Depresión del ST	5.3
Isquemia (inversión ST, onda Q o inversión de T)	3.6
Inversión de la T	1.8

El electrocardiograma (EKG) debe realizarse en los primeros 10 minutos del ingreso, su interpretación clasifica la probabilidad de enfermedad coronaria y riesgo de mortalidad.

Inicialmente se debe definir la presencia de elevación del segmento ST, como aumento de 1 mm en 2 derivaciones contiguas, excepto en v2 – v3 el cual debe ser de 2.5 mm en hombres menores de 40 años o más de 2 mm en mayores de 40 años, mientras que en mujeres es 1.5 mm. Teniendo como diagnóstico diferencial: pericarditis, repolarización precoz, hiperkalemia, hiper-

trofia ventricular izquierda o bloqueo de rama izquierda.

Existen otros hallazgos electrocardiográficos que ameritan reperfusión coronaria temprana por alto riesgo de muerte: depresión del ST en derivadas anteriores que sugieran IAM posterior (realizar derivadas posteriores v7, v8 y v9: OR 2.6), elevación del ST en aVR con depresión difusa del ST (OR 5.6) y ondas T hiperagudas que se presentan de manera temprana (primeras 2.5 horas). No hay claridad en el impacto pronóstico de la inversión de la onda T mayor de 1 mm en 2 derivaciones contiguas; sin embargo, el patrón de *Wellens* (inversión simétrica o bifásica en derivadas anteriores) se correlaciona con estenosis crítica de la arteria coronaria descendente anterior (no trombótica) y por ende con riesgo potencial de IAM anterior extenso.

La troponina es el mejor biomarcador para IAM, y este se define como una elevación mayor al percentil 99 o disminución/aumento del 20% del basal (coeficiente de variación de la prueba <10%), sin embargo existen causas no isquémicas de su elevación (Tabla 2). Su interpretación debe basarse según el tiempo de evolución de dolor y el tipo de troponina medida. En últimos años se ha ampliado el uso de la troponina de alta sensibilidad la cual aumentó la sensibilidad del 55% al 85% en las primeras 3 horas de evolución clínica, en caso de presentación menor de este tiempo se requerirá estudio seriado o algoritmo de 0-1 hora según la troponina de alta sensibilidad disponible (Elecsys, Architect, Dimension Vista). Su resultado se correlaciona con mortalidad y eventos isquémicos recurrentes, además ayuda a clasificar el IAM (Tabla 3).

Tabla 2. | **Causas de elevación de troponina diferentes a IAM tipo 1**

- Taquiarritmias
- Tromboembolia pulmonar aguda o Disección aórtica aguda
- Miocarditis o Falla cardiaca
- Emergencias hipertensivas
- Toxicidad miocárdica (Doxorrubicina, 5-fluoracilo, veneno de serpiente)
- Enfermedad cardiaca estructural (Estenosis aórtica)
- Disfunción renal y enfermedad cardiaca asociada
- Espasmo coronario
- ACV / hemorragia subaracnoidea
- Hipo o hipertiroidismo
- Rabdomiolisis
- Contusión o procedimientos cardiacos

Tabla 3. | **Clasificación de Infarto Agudo de Miocardio**

Tipo 1	Primario por trombosis coronaria por ruptura o erosión de placa aterosclerótica
Tipo 2	Condición secundaria que disminuye la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico
Tipo 3	Resultante de muerte previo al resultado de biomarcador cardiaco
Tipo 4a	Posterior a intervención coronaria percutánea
Tipo 4b	Posterior a trombosis del stent con la elevación de troponina mayor de 5 veces el percentil 99
Tipo 5	Posterior a <i>bypass</i> aorto coronario con la elevación de mayor de 10 veces el percentil 99

Otros biomarcadores de importancia son la CPK-MB en re-infarto precoz y la recientemente descrita copeptina, un neuropéptido de la pre-

provasopresina como marcador de IAM en las primeras 3 horas, combinado con troponina se logró un valor predictivo negativo de 96.5%, sin embargo su uso está limitado al contexto de la investigación.

El dolor torácico debe ser clasificado según la probabilidad de SCA y contamos con la escala HEART y TIMI teniendo mejor rendimiento en las categorías de alta o baja probabilidad (Tabla 4). En los de intermedia o alta se les evaluará el riesgo de mortalidad para definir el método de estratificación según la escala GRACE, sin embargo se requiere tener en cuenta otros factores adicionales como inestabilidad hemodinámica o eléctrica para definir el tiempo ventana para realización de estudio invasivo (Tabla 5).

En pacientes de bajo riesgo se realizará prueba de provocación de isquemia por imagen (gammagrafía de perfusión miocárdica, ecocardiograma estrés con ejercicio o farmacológico, cardio-resonancia, tomografía coronaria multi-corte), dentro de 72 horas o intrahospitalario, sin embargo se ha observado que estos pacientes no presentan diferencias respecto a IAM a 30 días (<1%), por tal razón con el tiempo en estos pacientes podrían evitarse estudios adicionales que no modifican desenlaces cardiovasculares y si se asocian a mayor frecuencia de coronariografías. En caso de IAMCEST se requiere reperusión si hay disponibilidad de coronariografía/intervención en <120 minutos, si no, se llevará a fibrinólisis en los siguientes 30 minutos (Figura 1).

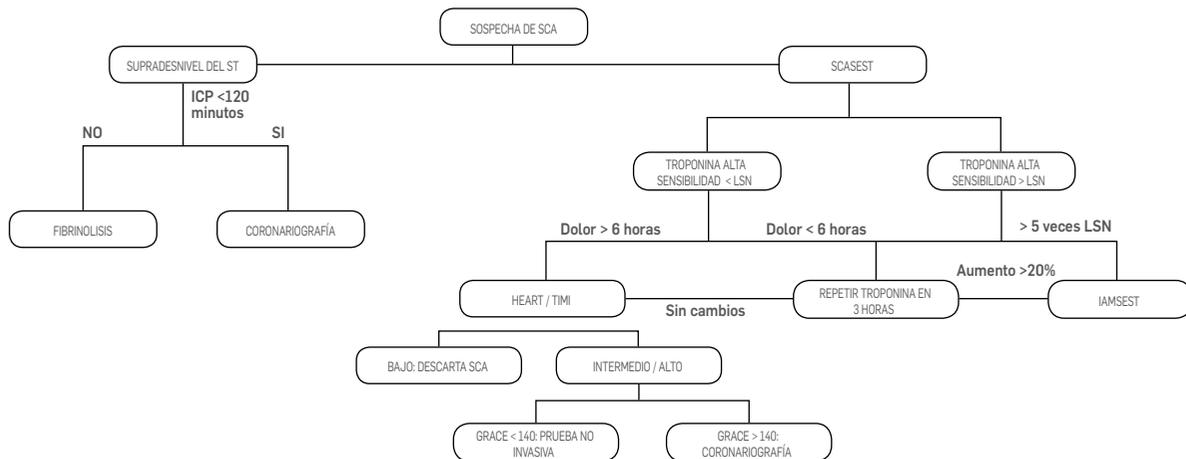
Tabla 4. | HEART score

Historia clínica:	
No compatible de SCA	0
Sugestiva de SCA	1
Muy probable de SCA	2
Electrocardiografía:	
Normal	0
Alteración en repolarización	1
Depresión del ST	2
Age (edad)	
<45 años	0
45-65 años	1
>65 años	2
Riesgo:	
0 factores de riesgo	0
1-2 factores de riesgo	1
>3 factores de riesgo	2
Troponina:	
Normal	0
1-3 veces limite superior normal	1
>3 veces limite superior normal	2
Alta	>7
Intermedio e indeterminado	4-6
Baja	<3

Tabla 5. | Grupos de riesgo para Coronariografía

Muy alto riesgo (<2 horas)
Inestabilidad hemodinámica
Arritmia amenazante de la vida o paro cardiaco
Dolor recurrente o refractario
Falla cardiaca aguda
Elevación no persistente del ST (< 20 minutos)
Complicaciones mecánicas (comunicación interventricular o regurgitación mitral por rotura de músculo papilar)
Alto riesgo (< 24 horas)
Troponina positiva
Cambios dinámicos del ST
GRACE >140
Riesgo intermedio (24-72 horas)
Enfermedad renal crónica
Diabetes Mellitus
GRACE intermedio (109-140)
Previa intervención coronaria percutánea
Previa cirugía de <i>bypass</i> aortocoronario
Angina posinfarto
Bajo riesgo (estudio no invasivo)
No cumple ningún criterio previo

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de SCA



ICP: Intervención coronaria percutánea

Tromboembolia pulmonar aguda (TEP)

Los signos y síntomas son inespecíficos, 1/3 presentan dolor torácico, siendo pleurítico en caso de émbolo distal con infarto pulmonar o anginoso si es central, reflejando posible isquemia del ventrículo derecho.

Se deben definir factores predisponentes, sin embargo, un 30% de los pacientes no los tiene, un 40% no tienen hipoxemia y en un 20% de los casos el gradiente alveolo-arterial es normal. La radiografía de tórax puede tener hallazgos inespecíficos, rara vez tiene signos indirectos como elevación de hemidiafragma u oligohemia focal (Signo de *Westermarck*).

En EKG pueden encontrarse taquicardia sinusal (40%), inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, patrón S1Q3T3 (complejo de *McGinn-White*) y bloqueo incompleto o completo de la rama derecha del haz de *His*.

Para la valoración de la probabilidad clínica, se realizan las escalas validadas: *Wells* o *Ginebra* revisada (Tabla 6).

Tabla 6. | **Score de Wells**

	Versión simplificada
Otra causa que lo explique es menos probable	1
Signos de TVP actual	1
Embolia previa	1
Inmovilización o cirugía reciente	1
Taquicardia	1
Hemoptisis	1
Cáncer activo	1
Improbable	0-1
Probable	2

En caso de ser improbable por las escalas, se utiliza el dímero D como reflejo de la activación simultánea de la coagulación y fibrinólisis, con alta sensibilidad (95% cuando se hace por Elisa) o con sensibilidad intermedia (<95% látex o aglutinación), se deben conocer otras causas que la elevan como cáncer, hospitalización, gestantes, inflamación y cirugía. Ante la reducción de especificidad con la edad, se debe ajustar el punto de corte de anormalidad (edad × 10: en pacientes > 50 años).

En TEP probable la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (TC) es el método de elección con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para probabilidad intermedia – alta. Sin embargo tiene bajo valor predictivo negativo (60%) en probabilidad alta y valor predictivo negativo (58%) en probabilidad baja, de ahí la importancia de ser cauteloso en la interpretación del diagnóstico en caso de discordancia entre el juicio clínico y el resultado de la TC.

La gammagrafía pulmonar de ventilación - perfusión con xenón-133 o Tecnecio 99 se recomienda preferentemente en pacientes con alta probabilidad clínica y una radiografía de tórax normal, pacientes jóvenes (especialmente mujeres), gestantes, con historia de anafilaxia inducida por medios de contraste o enfermedad renal avanzada. El resultado es reportado como exploración normal (que excluye el TEP), alta probabilidad o no diagnóstica.

La angiografía pulmonar se usa actualmente para guiar el tratamiento mediante catéter percutáneo, no como fin diagnóstico. En la actualidad su rendimiento es similar al tomográfico y puede tener hasta 5% de complicaciones. La ecocardiografía puede detectar la sobrecarga por presión y disfunción del ventrículo derecho (VD), los hallazgos descritos son: patrón de eyección del VD alterado (signo de 60-60) o contractilidad disminuida de la pared

libre del VD en comparación con el vértice del VD (signo de *McConnell*) o la reducción en la excursión sistólica del plano del anillo de la válvula tricúspide (TAPSE < 16). Su utilidad está limitada a pacientes de alto riesgo, en los que la ausencia o presencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD, atribuye o excluye al TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica.

La ecografía Doppler venosa muestra trombosis venosa profunda (TVP) en un 30-50% de los pacientes con TEP, con baja sensibilidad (39%) y alta especificidad (99%). Siendo útil en TEP subsegmentario o contraindicación para estudio imaginológico con signos clínicos de TVP.

Finalmente el estudio depende de la disponibilidad de la prueba y la experiencia con el mismo (Figura 2).

Diseción aórtica aguda (DA)

Se presenta por ruptura de la capa media que resulta en la separación de las capas de la pared aórtica. Con incidencia aproximada de 3 x 100.000/ año y generalmente se producen en contexto de factores de riesgo. Su clasificación (*Stanford*) se basa en el grado de DA y localización de la ruptura, que se correlaciona con mortalidad en tipo A (proximal) de 25% y B (distal) del 12%.

Se presenta más frecuente en varones (65%) y aumenta con la edad (edad promedio 63 años). El pronóstico es peor en mujeres, como resultado de la presentación atípica y el diagnóstico tardío.

El dolor torácico es el síntoma más frecuente, puede ser desgarrante; dolor dorsal (4%) y abdominal (25%) en tipo A, menos común en tipo B (Tabla 7).

Figura 2. | **Algoritmo diagnóstico TEP**

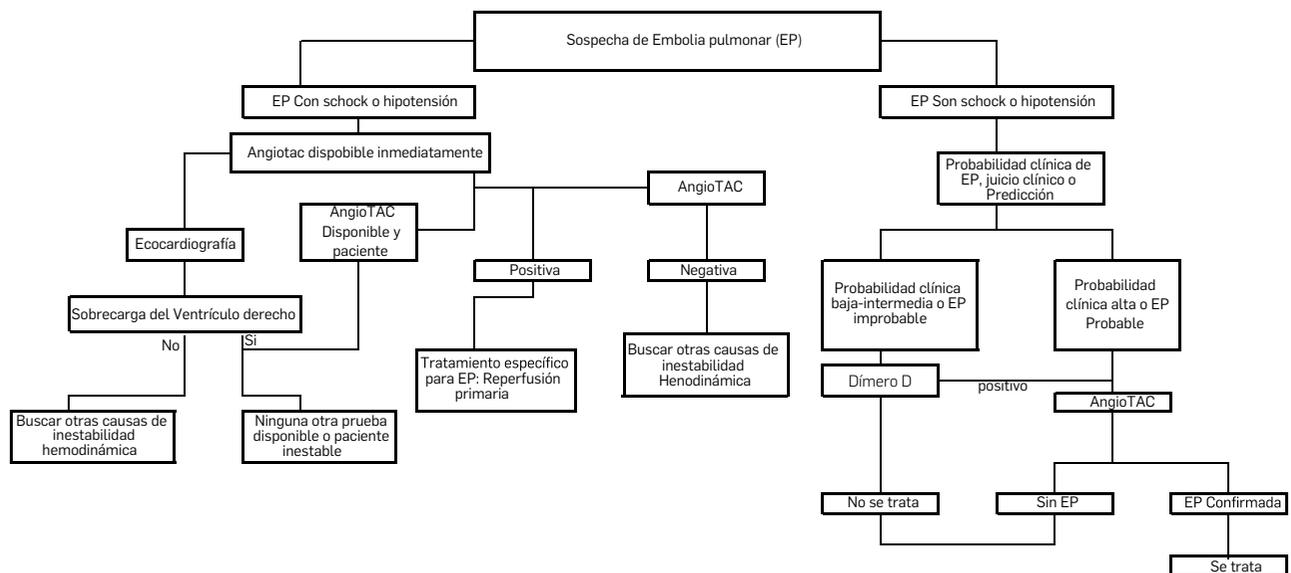


Tabla 7. I

Presentación clínica según clasificación		
Síntomas	Tipo A (Proximal)	Tipo B (Distal)
Dolor torácico	80%	70%
Dolor dorsal	40%	70%
Aparición súbita	85%	85%
Dolor migratorio	<15%	20%
Regurgitación aórtica	40-75%	NA
Taponamiento cardíaco	<20%	NA
Isquemia miocárdica	10-15%	10%
Falla cardíaca	<10%	<5%
Derrame pleural	<15%	20%
Síncope	<15%	<5%
Déficit neurológico	<10%	<5%
Isquemia mesentérica	<5%	NR
Lesión renal aguda	<20%	10%
Isquemia crítica	<10%	10%
Hipertensión arterial	36%	70%
Hipotensión	25%	4%
Déficit de pulso	30%	15%

En el EKG se observan alteraciones del ST – T en 50% (4% supra desnivel ST, 47% depresión del ST/inversión de onda T) y en radiografía ensanchamiento del mediastino (>8 cmts o >1/3 del total del tórax).

El valor de dímero D desde el principio es muy alto, comparado con otros trastornos en los que es gradual y tiene mayor rendimiento en la primera hora (valor predictivo negativo de 96%).

La tomografía computarizada contrastada (S: 93% y E: 98%), cardio resonancia magnética (S y E: 98%) y ecocardiograma transesofágico (TE) (S: 99% y E: 89%), tienen similar rendimiento diagnóstico, sin embargo las dos primeras son

mejores para evaluar la extensión y el compromiso de las ramas, mientras que el ecocardiograma TE es útil en pacientes inestables, monitorización de cambios en quirófano y cuidado intensivo posoperatorio. El ecocardiograma transtorácico (S: 77-80% E: 93-96%) puede utilizarse, recordando su limitación por menor capacidad diagnóstica en lesión distal (70%), deformidad de la pared torácica, espacios intercostales estrechos, obesidad, enfisema pulmonar y pacientes con ventilación mecánica.

El triple descarte, se caracteriza por TC de >64 canales detectores para: SCA, TEP y DA. Su ventaja es la rápida investigación de la causa de DTA, con un alto valor predictivo negativo, su

uso aún no sistematizado podría estar dirigido a pacientes con simultáneo riesgo intermedio para las 3 condiciones.

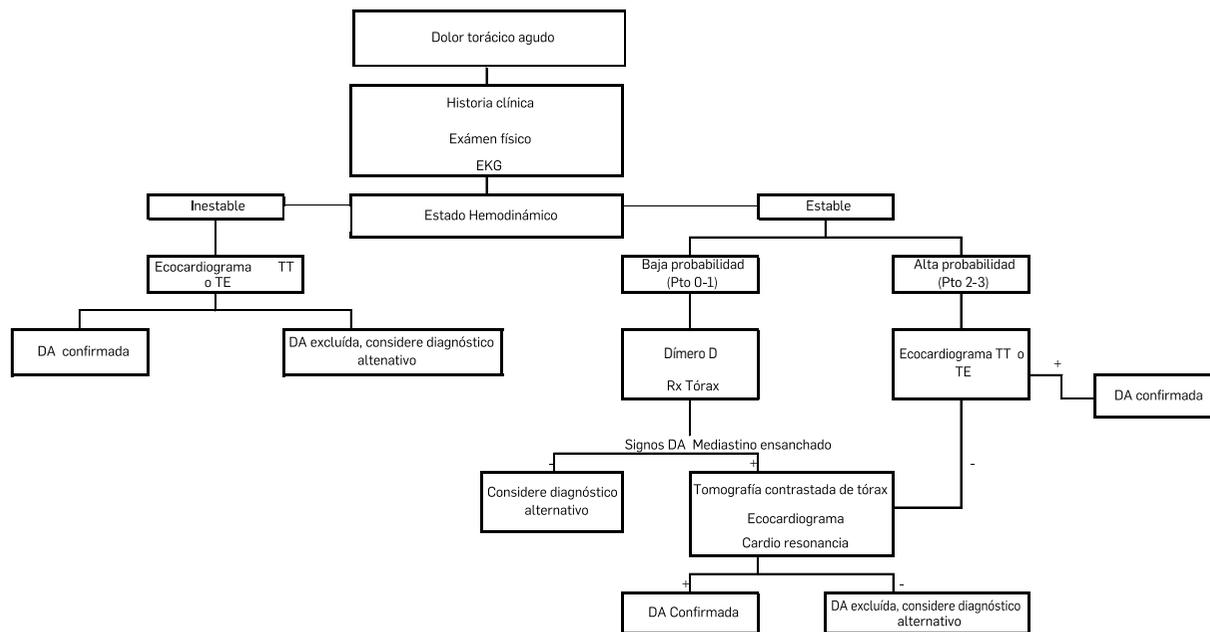
El estudio diagnóstico se puede basar en el resultado de la escala pretest propuesto por *American Heart Association* (AHA), donde se aplica

un punto a cada grupo: condición predisponente, características de dolor y examen físico: 0-1 puntos baja probabilidad o alta probabilidad 2 puntos (Tabla 8). En caso de baja probabilidad se realizará dímero D con radiografía de tórax y en alta probabilidad el ecocardiograma o tomografía según disponibilidad (Figura 3).

Tabla 8 | **Score de probabilidad para DA**

Condiciones	Características del dolor	Examen físico
Antecedente familiar de enfermedad aórtica	Dolor dorsal o abdominal descrito como: *Inicio súbito *Intensidad grave *Desgarrante	Déficit de perfusión: *Déficit de pulso *Diferencia de presión sistólica en extremidades *Déficit neurológico
Síndrome de <i>Mafan</i>		Soplo diastólico aórtico
Valvulopatía previa		Hipotensión o choque
Aneurisma aórtico conocido		

Figura 3. | **Algoritmo diagnóstico de DA**



Taponamiento pericárdico

Se presenta por compresión cardiaca lenta o rápida, debido a una acumulación pericárdica de líquido, pus, coágulos o gas.

El dolor puede mejorar al inclinarse hacia adelante, y puede empeorar con inspiración profunda. Los signos clínicos incluyen taquicardia, hipotensión, pulso paradójico, aumento de la presión venosa yugular, ruidos cardiacos atenuados, reducción del voltaje electrocardiográfico con alternancia eléctrica y aumento de la silueta cardiaca en la radiografía de tórax en los casos de derrames de acumulación lenta y usualmente >300 mL.

La gravedad del trastorno clínico y hemodinámico depende principalmente de la velocidad de acumulación y secundariamente de la cantidad de contenido pericárdico, distensibilidad del pericardio, de las presiones de llenado y la distensibilidad de las cámaras cardiacas.

El EKG puede mostrar signos de pericarditis, con voltajes QRS especialmente bajos, descenso de PR, elevación difusa del ST o alternancia eléctrica.

La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica más útil para identificar el derrame pericárdico, calcular tamaño e impacto hemodinámico. Además de identificar los signos de taponamiento: oscilación cardiaca, depresión diastólica inicial del VD, depresión diastólica tardía de la aurícula derecha, movilidad anormal del septum interventricular, variación respiratoria exagerada (> 25%) del flujo mitral de entrada, disminución inspiratoria y aumento espiratorio del flujo anterógrado diastólico de la vena pulmonar o variación respiratoria del tamaño de las cámaras ventriculares.

La TC, cardioresonancia y cateterismo cardiaco rara vez se utilizan dada la disponibilidad y rendimiento del ecocardiograma.

Neumotórax a tensión no traumático

Se caracteriza por inicio súbito de dolor asociado a disnea, afectación hemodinámica (más frecuente en pacientes con asistencia ventilatoria mecánica) o dificultad respiratoria (pacientes sin asistencia ventilatoria), abolición unilateral de murmullo vesicular y desplazamiento del mediastino (desviación traqueal e ingurgitación venosa yugular). Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son: disminución de retorno venoso, compresión de vena cava y reducción de presión intrapleural del lado afectado. Puede ser primario, presente comúnmente en hombres jóvenes con factores de riesgo como tabaquismo, antecedentes familiares, homocistinuria o síndrome de *Marfan*.

Los secundarios son frecuentemente asociados a EPOC, fibrosis quística, neumonía necrotizante (*Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus pneumoniae*), infección por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis y neoplasia pulmonar. Otras más raras como espondilitis anquilosante, enfermedad intersticial pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de *Langerhans*), síndrome de *Birt Hogg Dubé*, síndrome de *Sjögren*, síndrome de *Marfan*, artritis reumatoide o sarcoidosis.

Su diagnóstico se realiza con signos clínicos mencionados y la confirmación por radiografía de tórax, la tomografía computarizada no se realiza a menos que se detecten anomalías en la radiografía de tórax o se sospeche una causa secundaria.

Ruptura esofágica

El dolor de origen esofágico comúnmente es secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico caracterizado por dolor urente retro esternal o menos frecuente el tipo opresivo en caso de espasmo esofágico, puede ser secundario a síndrome de *Mallory Weis* o ruptura esofágica.

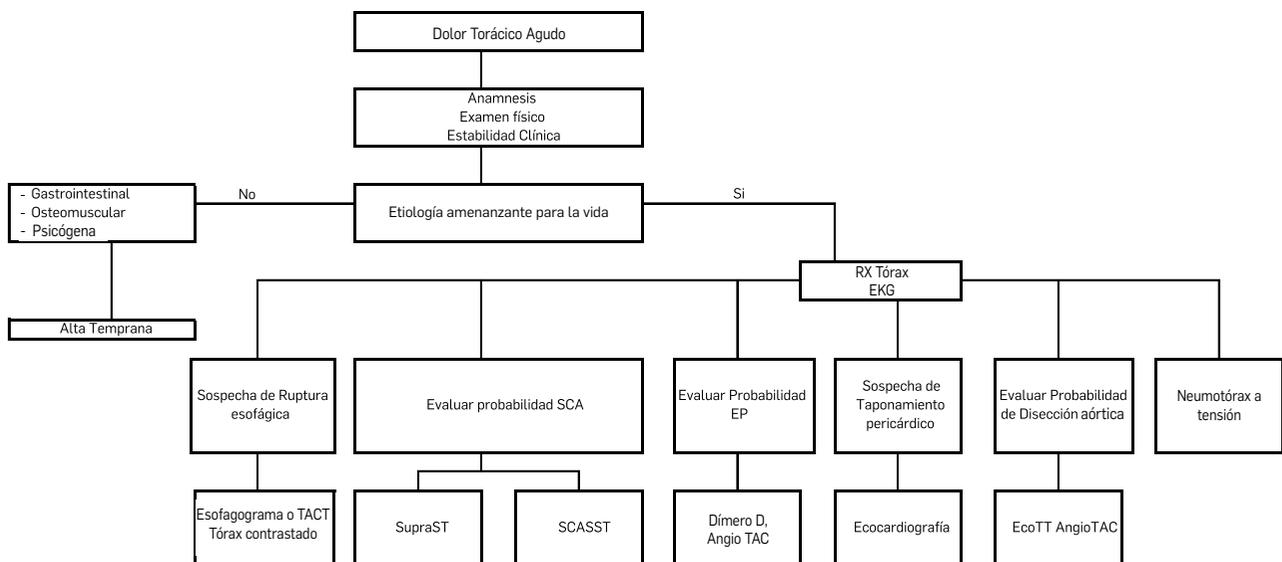
La ruptura espontánea o síndrome de *Boerhaave* se presenta posterior a múltiples episodios de emesis por aumento de presión endoluminal debido a falla en la relajación del músculo cricofaríngeo y se presenta en el esófago distal en la pared postero-lateral; la triada clínica de *Mackler*: emesis, enfisema subcutáneo y dolor torácico solo se presenta en un 14%, puede asociarse a fiebre en caso de mediastinitis y tiene como clave diagnóstica la aparición de hidroneumotorax a tensión; otro hallazgo es la presencia de aire en zona mediastinal inferior

izquierda retro cardiaca en forma de V (Signo V de *Naclerio*). Se tiene como diagnóstico diferencial la ruptura de absceso pulmonar o lesión del ducto torácico. El diagnóstico puede realizarse a partir de esofagograma o tomografía de tórax con contraste oral por la presencia de neumomediastino. El diagnóstico temprano se relaciona con menor mortalidad 10% vs 50% en tardío, de ahí la importancia de la radiografía de tórax en el abordaje inicial (Figura 4).

Conclusión

El abordaje diagnóstico del dolor torácico agudo deber ser individualizado, basado en la probabilidad clínica a partir de anamnesis, examen físico, y ayudas diagnósticas; todo esto, nos da un enfoque clínico dirigido, un abordaje concientizado, un diagnóstico oportuno y por ende la instauración de tratamiento precoz y reducción de morbimortalidad de los pacientes.

Figura 4. | **Algoritmo diagnóstico de DTA**



Lecturas recomendadas

1. Approach to the patient with chest pain. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 2015
2. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome? The Rational Clinical Examination Systematic Review JAMA 2015
3. Updates on Acute Coronary Syndrome A Review JAMA 2016
4. Copeptin for the Early Rule-out of Non-ST-elevation Myocardial Infarction International Journal of Cardiology 2016.
5. ST-segment elevation: Differential diagnosis, caveats. CCJM 2015
6. Review Clinical interpretation of high sensitivity troponin T. Med Clin 2016.
7. Diagnostic Strategies for the Evaluation of Chest Pain. JACC 2016.
8. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2015.
9. Guía de la Sociedad Española de Cardiología (ESC) 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda.
10. Clinical Presentation of Patients With Tension Pneumothorax A Systematic Review Ann Surg 2015.
11. A Review of Esophageal Chest Pain. Gastroenterology & Hepatology 2015.

Anticoagulación oral en fibrilación auricular

Edison Muñoz Ortiz

Médico Internista, Cardiólogo Clínico, Hospital Universitario San Vicente Fundación,
Profesor Universidad de Antioquia.

Edwin Arévalo Guerrero

Médico Internista, Cardiólogo Clínico, Hospital Universitario San Vicente Fundación,
Profesor Universidad de Antioquia.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en el mundo y está asociada con un aumento significativo de morbilidad y mortalidad debido a accidentes cerebrovasculares (ACV) y embolia sistémica. La anticoagulación oral es el pilar de la prevención de ésta patología, siendo la única terapia que ha demostrado disminución de la mortalidad en éste grupo de pacientes.

Hasta 2009, la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K eran la única clase de anticoagulantes orales disponibles; sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes directos también llamados anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) como dabigatran, apixaban, rivaroxaban y edoxaban, estando los 3 primeros ya disponibles en el mercado nacional. Tanto la warfarina como los NACO son altamente efectivos en la prevención de ACV, con ventajas y desventajas en cada uno de ellos, que le generan dificultad y desafío al médico en su práctica clínica al momento de elegir un anticoagulante.

Por muchos años, la terapia de anticoagulación oral con warfarina fue el tratamiento estándar

en los pacientes con FA con riesgo embólico, siendo una terapia barata y con eficacia demostrada; sin embargo, su ventana terapéutica es estrecha, con dificultades en muchos casos en mantener al paciente en los rangos terapéuticos apropiados, además la warfarina tiene múltiples interacciones medicamentosas y dietarias y tiene variaciones en dosis muy amplia entre diferentes individuos.

Muchos de los problemas de la warfarina se han resuelto con el surgimiento de los NACO, al tener menos interacciones, efectos terapéuticos más predecibles por lo que no se requiere realizar controles de coagulación, y en los estudios clínicos en FA, han mostrado su eficacia y excelente perfil de seguridad; es por ello, que las guías de práctica clínica cada día sugieren más éste tipo de terapias.

Pero, ¿son los NACO mejores que la warfarina para los pacientes con FA?, o ¿en nuestro país se debe continuar el uso de la warfarina en esta población? Vamos a revisar las dos opciones con el objetivo que el lector tenga herramientas suficientes para decidirse por una u otra terapia.

Papel de la warfarina en fibrilación auricular

¿Es aún útil la warfarina en la anticoagulación de pacientes con FA? La respuesta es que definitivamente la warfarina sigue siendo una terapia vigente en el paciente con FA y se discutirán los escenarios donde sigue siendo el medicamento a utilizar.

Fibrilación auricular valvular

Los estudios de NACO se plantearon en pacientes con FA no valvular, sin embargo, dada la falta de uniformidad en dicha definición, los criterios de exclusión son muy diferentes en los estudios, lo que limita la interpretación del término FA valvular. Las guías AHA de FA del 2014, definen la FA no valvular como aquella en ausencia de estenosis mitral reumática, válvula cardíaca mecánica o biológica o reparación de válvula mitral; mientras que la guías ESC de 2010 se incluían los mismos grupos de pacientes, excepto el de reparación valvular; sin embargo, en su reciente actualización en la guía de 2016, la ESC reconoce también que no hay una definición uniforme y por ello prefieren dejar de usar el término FA valvular y mencionar los grupos de pacientes donde más claridad hay respecto a no usar NACO, que son los pacientes con estenosis mitral reumática moderada o grave y los pacientes con válvula mecánica. En la tabla 1 se mencionan los criterios de exclusión de los diferentes estudios de NACO en lo referente a intervenciones valvulares, donde se puede ver

como los estudios ROCKET (Rivaroxaban) y RELY (Dabigatran) excluyeron pacientes con prótesis mecánica o biológica, aunque incluyeron pacientes con reparaciones valvulares en el RELY; mientras los estudios ARISTOTLE (Apixaban) y ENGAGE (Edoxaban) incluyen no solo pacientes con reparaciones valvulares, sino además pacientes con bioprótesis.

Es claro con los resultados del estudio RE-ALIGN, realizado con dabigatran, que los pacientes con prótesis mecánicas tienen peores resultados con dabigatran que con warfarina, y dichos resultados ante la ausencia de estudios con los otros NACO, se extrapolan a ellos; así mismo, la estenosis mitral reumática, ha sido considerada en todos los estudios un criterio de exclusión por su alto riesgo embólico y por ello se considera también una entidad en la que se debe preferir la warfarina.

La discusión se centra entonces en las bioprótesis y en las reparaciones valvulares, donde subanálisis de los estudios primarios, muestran resultados que favorecen a los NACO, sin embargo, dado el número tan bajo de pacientes no se pueden sacar conclusiones al respecto (Tabla 2); es por eso que las guías ESC de FA del 2016, no consideran ninguna recomendación en este grupo de pacientes y lo consideran una brecha en la evidencia. Es ante esa falta de evidencia, que se debe considerar la warfarina como una alternativa adecuada, pues usar NACO sería un uso fuera de recomendación.

Tabla 1. | **Criterios de exclusión en estudios de NACO en FA en lo referente a intervenciones valvulares**

Criterios de exclusión	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE
Prótesis mecánica	X	X	X	X
Prótesis biológica	X	X		
Reparaciones valvulares		X		

Tabla 2. | Pacientes con reparaciones valvulares y prótesis biológicas en estudios con NACO

Estudio	Pacientes totales	Pacientes con prótesis biológica	Pacientes con reparación valvular	% del total de pacientes
ARISTOTLE	18.201		251	1,3
ENGAGE	21.105	191	No claro	0,9

Insuficiencia renal crónica avanzada o enfermedad hepática

La enfermedad renal crónica avanzada es una entidad que genera dificultades con cualquier tipo de anticoagulación, pues incluso con warfarina se ha encontrado un aumento en el riesgo de sangrado. Los NACO se han considerado seguros en pacientes con enfermedad renal leve a moderada, pero todos los estudios primarios de NACO han excluido pacientes con enfermedad renal con depuración de creatinina menor de 30 ml/min por fórmula de *Cockcroft-Gault* (en el ARISTOTLE el criterio de exclusión era menor de 25 ml/min, pero sólo 1,5% de pacientes por cada grupo tenían depuración menor de 30 ml/min). Por dicha exclusión de los estudios, las guías ESC de FA del 2016 consideran una brecha en la evidencia sobre el uso de NACO en depuraciones menores de 30 ml/min y por tanto la warfarina es una opción adecuada en éste grupo de pacientes.

En cuanto a la enfermedad hepática, se recomienda evitar el uso de NACO en pacientes que tienen una ALT mayor a 2 veces el límite superior de la normalidad o una patología hepática *Child-Pugh* grado B o C (apixaban podría usarse en *Child-Pugh* B con precaución).

Interacciones que contraindican los NACO

Si bien con los NACO hay una disminución marcada en las interacciones farmacológicas y dietarias, existen algunas interacciones muy relevantes que pueden llevar a contraindicar el uso

de éstos anticoagulantes. Así con el rivaroxaban y apixaban, los medicamentos que interfieran con la CYP3A4, como los antifúngicos azoles, los inhibidores de proteasa en VIH, claritromicina y la rifampicina, tienen interacciones significativas. Para dabigatran medicamentos que inhiben la glicoproteína P como el verapamilo, azoles, quinidina, amiodarona o rifampicina pueden alterar los niveles. Se recomienda al lector que antes del uso de éstos anticoagulantes se verifiquen interacciones posibles.

En los casos en los cuales las interacciones contraindican el uso de NACO, se deberá definir la necesidad del medicamento con el cual se genera la interacción o usar warfarina como medicamento anticoagulante con el seguimiento adecuado del INR.

Pacientes estables con warfarina

La warfarina ha sido el anticoagulante de elección por muchos años en los pacientes con FA, con evidencia clara de disminución de ACV y de la mortalidad, con uso muy amplio en todo el mundo con buenos resultados, tal como lo reflejan los grupos asignados a warfarina en los estudios sobre NACO. Así, el uso de warfarina si bien se limita por su intervalo terapéutico estrecho y la necesidad de monitoreo y ajuste de dosis, es una medida terapéutica muy adecuada en aquellos pacientes adherentes que logran mantener un adecuado tiempo en rango terapéutico (TRT), el cual debe ser mayor del 65% para que sea eficaz para la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con

FA. Para identificar al paciente adecuado, hay ciertos parámetros clínicos que pueden ayudar a identificar aquellos que pueden alcanzar un buen TRT mediante el tratamiento con warfarina. Dichos parámetros se incluyen en la escala SAMe-TT₂R₂. Así pacientes con puntuaciones adecuadas, tienen mejores TRT y una adecuada protección con el uso de warfarina (escala no validada para latinos).

Costos

Es muy clara la diferencia de costos entre la warfarina y los NACO, sin embargo, las diferencias en efectividad y seguridad hacen que la costo-efectividad de las terapias no dependa solo del precio bruto de los medicamentos, sino además de los desenlaces que se puedan prevenir. Los NACO han mostrado ser costo-efectivos en países desarrollados, pero la costo-efectividad debe ser una variable evaluada en cada país de acuerdo a los recursos en salud. Es así como diferentes artículos argumentan que la warfarina puede ser el anticoagulante de elección en aquellos casos donde los NACO lleven a un inaceptable incremento en el costo (escala no validada para latinos).

Específicamente en nuestro país, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) realizó en el 2015 un estudio de costo-efectividad para Dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado contra warfarina para prevención de eventos tromboembólicos por FA no valvular, encontrando que hasta la fecha del estudio, si bien los NACO eran más efectivos, no resultaban costo-efectivos para el umbral equivalente a 3 veces el producto interno bruto per capita del país, aunque dejaban claro en el análisis de sensibilidad, que los resultados podrían ser sensibles a cambios en el precio de los NACO, con lo cual podrían ser costo-efectivos en nuestro medio.

Un análisis de costo-efectividad más reciente en Colombia, mostró que para el umbral de 5 años ninguna de las tres moléculas en comparación con warfarina fue costo-efectiva, en el umbral de 10 años solo Dabigatran y rivaroxaban fueron costo-efectivos y con un horizonte temporal de toda la vida y una tasa de descuento del 3%, las tres moléculas alcanzan el umbral de costo-efectividad.

Otros

Un escenario a favor de la warfarina, es la posibilidad de reversión del efecto anticoagulante en casos de emergencia por sangrados o cirugía; sin embargo, se encuentran en desarrollo algunas moléculas en un horizonte cercano (de hecho, ya hay algunas aprobadas), que pueden revertir el efecto anticoagulante de los NACO, aunque claro está que muy posiblemente con unos costos muy altos que limitarán la disponibilidad y costo-efectividad.

Otros grupos de pacientes con datos insuficientes por no estar bien representados en los estudios de NACO y que pueden tener teóricamente anticoagulación insuficiente o exagerada y en los cuales potencialmente sea preferible la warfarina, corresponde a los pacientes con obesidad mórbida, o pacientes de muy bajo peso, por lo que se requieren estudios adicionales.

Finalmente, los pacientes con síndrome antifosfolípido, han sido anticoagulados con warfarina; y si bien son un grupo muy específico, con cierta frecuencia se pueden encontrar con FA. En la actualidad se está desarrollando el estudio de fase II/III RAPS que busca comparar rivaroxaban contra warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido con o sin lupus eritematoso sistémico.

Papel de los NACO en fibrilación auricular no valvular

Los NACO, como el inhibidor directo de la trombina (dabigatran) y los inhibidores del factor Xa (apixaban rivaroxaban y edoxaban), son una alternativa adecuada para la prevención de ACV en FA. Las principales ventajas, por lo cual su uso en la práctica clínica aumenta son los siguientes: todos los NACO tienen menos interacciones con fármacos y alimentos, efectos terapéuticos más predecibles por lo que no se requiere realizar controles de coagulación y definitivamente han mostrado eficacia y un excelente perfil de seguridad que los hacen muy atractivos.

Eficacia y mejor perfil de seguridad

En el estudio RELY se encontró que ambas dosis de dabigatran (150 mg y 110 mg dos veces al día) no eran inferiores a la warfarina con respecto al resultado de eficacia primario de un ACV o embolia sistémica. Además, se encontró que la dosis de 150 mg de dabigatran era superior a la warfarina con respecto al ACV o embolia sistémica, y la dosis de 110 mg fue superior a la warfarina con respecto a la hemorragia mayor. Las tasas de hemorragia intracraneal fueron significativamente menores con ambas dosis de dabigatran en comparación con la warfarina. A pesar de las tasas generales más bajas de sangrado en otros sitios, hubo un aumento en la tasa de sangrado gastrointestinal con la dosis más alta de dabigatran. Se requiere un pH gástrico bajo para mejorar la absorción de dabigatran; por lo tanto, las cápsulas contienen gránulos revestidos con un núcleo de ácido tartárico. Esta acidez puede explicar en parte la mayor incidencia de síntomas dispépticos y el aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal con la dosis de 150 mg.

Rivaroxaban (estudio ROCKET-AF) se encontró que no es inferior a la warfarina para la pre-

vencción de ACV o embolia sistémica. No hubo diferencias significativas entre el rivaroxaban y la warfarina con respecto a las tasas de hemorragias. Los sangrados que resultaron mortales ocurrieron con menos frecuencia en el grupo de rivaroxaban, principalmente debido a menores tasas de ACV hemorrágico y otras hemorragias intracraneales. Por el contrario, el sangrado de los sitios gastrointestinales ocurrió con más frecuencia en el grupo rivaroxaban, al igual que el sangrado que condujo a una caída en el nivel de hemoglobina o sangrado que requirió transfusión.

El apexaban (estudio ARISTOTLE), en comparación con la warfarina, redujo significativamente el riesgo de ACV o embolia sistémica en un 21%, sangrado mayor en un 31% y muerte en un 11%. En comparación con la warfarina, apexaban se asoció con una reducción en la tasa de sangrado gastrointestinal. Este fue el primer estudio que demostró superioridad en comparación con la warfarina en la prevención de un ACV o embolia sistémica, causando menos sangrado y resultando en una menor mortalidad.

Por último, un meta-análisis reciente basado en estudios que compararon altas dosis de NACO con warfarina, demostró que los NACO redujeron significativamente las tasas de ACV o embolia sistémica en un 19% (principalmente por ACV hemorrágicos), con una mortalidad 10% menor, y la hemorragia intracraneal se redujo a la mitad, pero las complicaciones por sangrado gastrointestinal fueron superiores.

En los pacientes elegibles, los estudios apoyan una preferencia por los NACO más que la warfarina. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a recibir un NACO. Grupos importantes ya mencionados siguen estando insuficientemente representados en los estudios clínicos, que incluyen la edad avanzada, obesos, enfermedad renal crónica grave, embarazadas.

Otros grupos están contraindicados como la FA valvular y la enfermedad hepática grave.

Conclusiones

Con todo lo expuesto, nuestra respuesta a la pregunta ¿son los NACO mejores que la warfarina para los pacientes con FA? o ¿en nuestro país se debe continuar el uso de la warfarina en esta población? La respuesta es compleja, pues si bien los NACO cada vez son más usados de acuerdo a las recomendaciones de las guías de FA, la warfarina sigue siendo una tera-

pia de elección o al menos una terapia alternativa adecuada en algunos grupos de pacientes, que se ha utilizado ampliamente en el mundo con buenos resultados. Se deben considerar las contraindicaciones y poblaciones no incluidas en los estudios de NACO, además del costo en Colombia. Así, mientras que una nueva era de la anticoagulación está desarrollándose, la decisión de utilizar un NACO o la warfarina es individualizada, teniendo muy en cuenta que el compromiso del paciente y entorno social es vital para la óptima implementación de estrategias para la prevención del ACV en la FA.

Lecturas recomendadas

1. DiBiase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions. *J Am Heart Assoc* 2016;5(2):1-9.
2. Tran H, Joseph J, Young L et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Inter Med J* 2014;44:525-536.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
8. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation development in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;[Epub ahead of print].
10. Análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómenos trombo embólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Noviembre de 2015.
11. García-Pena AA. Evaluación de costo-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;[Epub ahead of print].
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.

Anticoagulación en poblaciones especiales

Fabio Nelson Figueroa Agudelo

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Diana Giraldo Méndez

Medica Internista, Medicina Vascul. Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente Fundación

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) como la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP) impactan en la salud de los pacientes al igual que en los sistemas de salud. Existe un grupo de pacientes que tienen alto riesgo de sufrir ETV, como son: ancianos, embarazadas, personas con cáncer o insuficiencia renal terminal. Debido al alto riesgo para presentar efectos secundarios/adversos con la anticoagulación, han sido excluidos de la gran mayoría de los ensayos clínicos que validan esta terapia en diferentes situaciones. Este capítulo tratará de ofrecer una visión general sobre el manejo anticoagulante en estos grupos.

Anticoagulación en el adulto mayor

Las principales indicaciones para ofrecer anticoagulación a estos pacientes son la ETV, fibrilación auricular (FA) y enfermedad valvular cardíaca. La FA es la arritmia más común en las personas mayores y su prevalencia tiene una relación directa con la edad. A pesar de esto hay subutilización de la terapia anticoagulante debido a la sobreestimación del riesgo de sangrado. Debido a esto hay que tener en cuenta va-

rias consideraciones para garantizar un uso de seguro de anticoagulantes en esta población:

- **Riesgo de sangrado:** la incidencia de sangrado mayor aumenta con la edad como se ha demostrado varias cohortes de clínicas de anticoagulación. Definiendo como factores predictores la edad avanzada, hipertensión arterial (HTA), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ECV), aumento de la inten-

sidad de la anticoagulación, historia previa de sangrados, género femenino y la polifarmacia incluyendo medicamentos anti-plaquetarios. Teniendo en cuenta esto se han propuesto modelos de predicción para sangrados en el paciente que va a recibir anticoagulación, siendo el HASBLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver, Stroke, Bleeding, Elderly, Drugs or Alcohol*) una de las escalas más utilizadas (puntaje ≥ 3 es de alto riesgo) sin embargo esta herramienta se aplica con el fin de estimar la probabilidad de sangrado y no como criterio para contraindicar la anticoagulación.

- **Función renal disminuida:** producto del envejecimiento normal. Siendo importante estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) idealmente por la fórmula de *Cockcroft - Gault* (que fue la más usada en los estudios de validación farmacológica) para hacer ajustes en la dosis de la anticoagulación especialmente heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los nuevos anticoagulantes orales (NAOs) como los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxaban, apixaban) o inhibidores de la trombina (dabigatran).
- **Comorbilidades:** siempre interrogar sobre síntomas sugestivos, como enfermedad diverticular, malignidad activa, trombocitopenia y diátesis hemorrágica, las cuales aumentan el riesgo de sangrado.
- **Riesgo de caídas:** la cual tiene asociación con hemorragia intracraneal traumática, por lo cual es indispensable definir trastornos de la marcha o secuelas motoras de ECV previa.
- **Interacciones farmacológicas:** cualquier anticoagulante oral o parenteral tiene interacciones, especialmente la warfarina; hay que tener precaución con los AINEs, además el uso concomitante con anti-plaquetarios aumenta sustancialmente el riesgo de sangrado.

Adicionalmente siempre hay que balancear el beneficio/riesgo de dar anticoagulación a un paciente adulto mayor, hay que educarlo apropiadamente y definir su red de apoyo para el correcto uso de la medicación, puesto que un mal soporte social/familiar aumenta el riesgo de falla terapéutica por sub-dosificación o por el contrario presentar sobre-anticoagulación.

Sobre el tipo de anticoagulante a utilizar hay que considerar lo descrito anteriormente, la principal limitante es la alteración de la función renal para los NAOs, pero tienen la ventaja de no requerir seguimiento del INR ni presentan interacciones farmacológicas importantes. Al compararlos con los antagonistas de la vitamina K (AVK), no fueron inferiores en prevención de ECV en pacientes con FA, se resalta que el estudio de apixaban (ARISTOTLE) fue el único que ajustó la dosis para pacientes ≥ 80 años demostrando un adecuado perfil de seguridad. Por otro lado la warfarina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, pero requiere acceso a servicios de salud donde se pueda controlar el INR de forma regular, dada la fragilidad y declinación funcional en el paciente adulto mayor se debe de iniciar a dosis más bajas de las habituales. En la tabla 1 se describen algunas recomendaciones sobre la anticoagulación de estos pacientes.

Anticoagulación en embarazadas

El embarazo es un estado protrombótico, debido a factores anatómicos, cambios hemostáticos como aumento de los factores de coagulación, y una fibrinólisis disminuida, generando un mayor riesgo de ETV. Las causas que obligan a dar anticoagulación a una mujer embarazada incluyen: válvulas cardíacas protésicas, FA, ETV en sitios usuales o inusuales como trombosis del seno venoso cerebral. Adicionalmente se recomienda que las mujeres embarazadas con

Tabla 1. **Recomendaciones para anticoagulación en el paciente adulto mayor**

Definir el soporte social, y educar para asegurar el correcto uso de la medicación
Siempre definir el riesgo de sangrados por medio del HAS-BLED
Calcular la TFG con <i>Cockcroft - Gault</i> antes de usar HBPM o NAOs
Para ETV y FA, iniciar warfarina a dosis 2,5 a 5 mg día y ajustar al tercer día, para mantener un INR de 2-3
Ajustar anticoagulación según INR 3-4(Reducir 10% semanal), 4-5(Suspender una dosis y reducir 10% semanal), 5-9 (Suspender hasta lograr meta, luego reducir 15% semanal) si >9 actuar según las guías del <i>American College of Chest Physicians</i> (Chest. 2008 ; 133 (suppl 6): 160S - 198S)
En FA no valvular, se puede usar apixaban 2,5 mg VO cada 12 horas para pacientes ≥ 80 años y/o con peso ≤ 60 kg o Cr. >1,5 mg/dl
En IAM con elevación del ST, se recomienda ajuste de enoxaparina a 0,75 mg/kg cada 12 horas SC para pacientes ≥ 75 años

antecedente de ETV deberán de recibir profilaxis durante la gestación y hasta seis semanas postparto.

Hay que tener precaución con el uso de warfarina puesto que atraviesa libremente la placenta, tiene efectos teratógenos especialmente en el primer trimestre, además de aumentar el riesgo de abortos y complicaciones hemorrágicas fetales, principalmente a dosis > 5 mg día, por lo cual la *Food and Drug Administration (FDA)* la clasifica como categoría X (contraindicada). Sin embargo las mujeres con válvulas cardíacas mecánicas de alto riesgo tromboembólico (posición mitral, de generación vieja como de disco o bola, o historia de tromboembolia) donde las heparinas no han demostrado ser superiores a la warfarina para prevenir tromboembolia, ésta última pasa a ser categoría D, pudiéndose usar después de la semana 12 a dosis < 5 mg día. La warfarina no pasa a la leche materna y no contraindica la lactancia. En la tabla 2 se dan algunas recomendaciones sobre anticoagulación en esta población.

Las heparinas son seguras en cualquier momento del embarazo, no atraviesan la barrera placentaria y no se asocian con efectos tera-

tógenos (categoría B de la FDA). En términos generales (aparte de válvulas mecánicas cardíacas), las HBPM son la anticoagulación de elección en las mujeres embarazadas para el resto de indicaciones, demostrando en varios estudios ser seguras y efectivas. La heparina no fraccionada (HNF) se prefiere cuando se contraindican las HBPM por alteración severa de la TFG o cuando se requiere rápido control de la coagulación (cerca al parto o se requiere cirugía a corto plazo) por su vida media corta. Debido a que el uso prolongado de heparinas aumenta el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea, es obligatoria la suplementación con calcio y vitamina D. Al igual que la warfarina las heparinas no pasan a la leche materna.

Los NAOs hasta el momento no han sido evaluados por ensayos clínicos controlados en mujeres embarazadas limitando información sobre su eficacia y seguridad fetal, por lo cual no son terapias de elección en estas pacientes. Para las mujeres que las venían recibiendo NAOs y quedan embarazadas se obliga al cambio por HBPM. Adicionalmente los NAOs no se deben de administrar durante la lactancia debido a que atraviesan a la leche materna.

Tabla 2. | **Recomendaciones para anticoagulación en embarazadas**

Asesorar a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos teratógenos de la warfarina
El uso de anticoagulación obliga seguimientos de alto riesgo obstétrico
No dar warfarina, excepto en pacientes con válvulas mecánicas de alto riesgo tromboembólico. <ul style="list-style-type: none"> • Si requiere dosis ≤ 5 mg día para llegar a INR de 2,5 (excepto en posición mitral donde deberá ser INR de 3) se puede continuar durante el primer trimestre hasta una semana antes del parto (recomendación IIa, evidencia B) • Si requiere dosis > 5 mg día, las primeras 12 semanas se administra HBPM con seguimiento de niveles de anti-Xa, luego puede seguir con warfarina que se cambiará nuevamente a heparinas una semana antes del parto
Si el trabajo de parto inicia usando warfarina, se indica cesárea
Las HBPM son la terapia anticoagulante preferida, se puede iniciar desde el primer trimestre, hasta 24 horas antes del parto <ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina a 1 mg/kg SC cada 12 horas • Dalteparina 100 UI/kg SC cada 12 horas
Para TVP y TEP anticoagulación 3-6 meses con factores de riesgo transitorios (embarazo, inmovilidad, cirugías), y se deberá de continuar al menos 6 semanas postparto
Durante el uso de heparinas, controlar el conteo de plaquetas. Para identificar trombocitopenia inducida por heparinas (TIH)
Al usar heparinas > 4 semanas, dar 1200 mg de calcio elemental y 800 UI de vitamina D
Mujeres con ETV previa y alto riesgo de recurrencia (ETV no provocada, relacionada al embarazo, o múltiple) se recomienda profilaxis durante todo el embarazo y postparto por 6 semanas con HBPM: <ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina a 40 mg SC día • Dalteparina 5000 UI SC día

Anticoagulación en paciente con cáncer

La malignidad predispone a ETV recurrente, por factores protrombóticos del mismo cáncer, como las terapias asociadas siendo la quimioterapia y las cirugías los dos factores externos más importantes de hipercoagulabilidad. Las indicaciones y contraindicaciones para el manejo de ETV en el paciente con cáncer son iguales para el que no lo tiene. Sin embargo la anticoagulación durante un proceso maligno activo es más complicada debido a las tasas más altas de recurrencia y un mayor riesgo de sangrado (especialmente aquellos que tienen malignidad del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal). Por lo cual siempre hay que sopesar los beneficios sobre los riesgos de

iniciar anticoagulación un paciente con cáncer, además de tener en cuenta el pronóstico, la esperanza de vida, y las preferencias del mismo paciente. En la tabla 3 se describen algunas recomendaciones para la anticoagulación en esta población.

Debido al alto riesgo de ETV, las medidas de tromboprofilaxis son de gran importancia, especialmente cuando hay intervenciones quirúrgicas, o en el paciente hospitalizado. Sin embargo no se recomienda de forma rutinaria el paciente que va a ser sometido a quimioterapia sistémica ambulatoria, excepto en quienes presentan cáncer de páncreas o pulmonar.

La anticoagulación de TVP y TEP, en el paciente con malignidad se puede dividir en varios momentos:

- Terapia inicial: los primeros diez días deberá de manejarse con HBPM idealmente, a no ser que la TFG no lo permita obligando al uso de HNF. No hay datos suficientes para soportar el uso de NAOs en este momento por lo cual no es recomendable.
- Terapia de largo plazo: la cual se deberá mantener entre 3-6 meses, igualmente se prefieren HBPM incluyendo al paciente ambulatorio. La warfarina se han comparado con HBPM demostrando ser menos efectiva para reducir la ETV recurrente, sin embargo al igual que los NAOs pueden ser una opción en el paciente que no desea las aplicaciones subcutáneas o ha presentado TIH, siempre y cuando el manejo sea guiado por un experto.
- Terapia extendida: se administra > 6 meses. La malignidad activa es un factor de riesgo para recurrencia de ETV así como para aumento de las tasas de sangrado. Por lo cual la decisión de extender la anticoagulación en quienes continúan con el cáncer activo debe de individualizarse teniendo en cuenta los riesgos y beneficios. De considerarse se prefieren HBPM a los anticoagulantes orales.

En el caso de recurrencia de ETV, a pesar de la anticoagulación, se puede ajustar la dosis de HBPM, hacer cambio de terapia o incluso colocar un filtro de vena cava.

Anticoagulación en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC)

Este grupo de pacientes, son un reto debido al riesgo trombótico y hemorrágico simultáneo que tienen, además de que algunos anticoagulantes como las HBPM y los NAOs dependen de la función renal para su depuración lo cual aumenta el riesgo de sangrados a dosis no ajustadas. Para estos pacientes además de las ETV habituales, se

Tabla 3. | **Recomendaciones para anticoagulación en pacientes con cáncer**

Siempre verificar la tromboprolifaxis en el paciente postquirúrgico y el paciente hospitalizado
Administrar tromboprolifaxis con enoxaparina 40 mg SC día, en pacientes que reciben quimioterapia sistémica para malignidad pancreática o pulmonar (localizada o metastásica)
Primero tener cuenta el pronóstico, las expectativas de vida, soporte social y decisiones del paciente antes de iniciar la anticoagulación
Malignidades del SNC (primaria o metastásicas) son una contraindicación relativa para anticoagulación, por lo cual se deberá discutir con un experto
Manejo de TVP o TEP <ul style="list-style-type: none"> • Terapia inicial (primeros diez días), con HBPM: <ul style="list-style-type: none"> - Enoxaparina: 1,5 mg/kg SC día o 1 mg/kg SC cada 12 horas - Dalteparina: 200 UI/kg SC día o 100 U/kg SC cada 12 horas • Terapia de largo plazo: (3-6 meses), con HBPM, de no ser posible se puede administrar warfarina o NAOs (en pacientes con cáncer estable o que no reciban quimioterapia sistémica) • Terapia extendida: se recomienda en pacientes con cáncer activo, o ETV recurrente a pesar de la anticoagulación. De elección HBPM, revalorando su continuidad según terminación de la quimioterapia, cura del cáncer, riesgo de sangrados y esperanza de vida
ETV recurrente: <ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la dosis de la HBPM 20-25% • Cambiar a HBPM en pacientes que reciben anticoagulación oral • Considerar filtro de vena cava inferior

ha detectado mayor prevalencia de FA, así como trombosis de catéteres venosos para diálisis. En la tabla 4 se resumen algunas recomendaciones sobre el manejo en esta población.

La eliminación de la warfarina depende principalmente del hígado y no del riñón, por lo cual no requiere ajuste de su dosis en ERC. Sin embargo hay que tener precaución en los pacientes con ERC estadio 4-5 que tienen un INR más lábil.

Este medicamento es de elección en pacientes con FA o ETV con ERC terminal en hemodiálisis (HD) donde las HBPM y los NAOs se pueden acumular aumentando el riesgo de sangrados.

La HNF se elimina en su mayor parte por el sistema reticuloendotelial, sin requerir ajustes de dosis en ERC. Es segura para trombotoprofilaxis y anticoagulación inicial en pacientes con ETV, que están en HD, además de que su vida media corta permite un rápido control de la coagulación cuando se va a realizar algún procedimiento invasivo.

Las HBPM si dependen de la eliminación renal, lo cual hicieron que se excluyeran pacientes con ERC avanzada (estadio 4-5) en la mayoría de ensayos clínicos. Debido a esto y al riesgo de acumulación en ERC se aconseja hacer ajustes de la dosis cuando la TFG es < 30 ml/min idealmente controlando niveles de anti-Xa para evitar las sobre-anticoagulación, aunque en Colombia este recurso es limitado en la mayoría de centros hospitalarios.

Los NAOs también se depuran por el riñón, su utilización es conflictiva en varios escenarios y en términos generales no se indican cuando la TFG es < 15 ml/min, requieren ajuste de dosis entre 15-50 ml/min. Son una alternativa segura y validada a dosis plenas en FA, TVP y TEP con TFG > 50 ml/min.

Cuando un paciente con ERC en cualquier estadio está con HBPM o NAOs, es sumamente importante estar controlando y calculando la TFG para definir cambios en la dosis o suspensión de la medicación, especialmente en situaciones como infecciones, falla cardiaca, hemorragias etc. que pueden inducir lesión renal aguda.

Tabla 4. | **Recomendaciones para anticoagulación en pacientes con ERC**

Paciente con ERC terminal en HD: <ul style="list-style-type: none"> ● Warfarina para el manejo de la FA iniciando a dosis de 2,5-5 mg para un INR de 2,5 ● HNF bolo de 80UI/kg IV, luego a 18 UI/kg/hora (ajustar según nomograma de PTT) para el manejo inicial de TVP o TEP ● HNF 5000 UI SC cada 8-12 horas para trombotoprofilaxis (evitar heparina IV durante la HD)
Paciente con TFG < 30 ml/min, que requiere trombotoprofilaxis <ul style="list-style-type: none"> ● Enoxaparina 20 mg SC día ● Dalteparina 2500 - 5000 UI SC (según algunos autores no necesita ajuste)
Paciente con ETV, y TFG < 30 ml/min que necesite anticoagulación: <ul style="list-style-type: none"> ● Enoxaparina a 1 mg/kg SC día ● Dalteparina no necesita ajuste pero se recomienda controlar niveles de anti-Xa de 0,5-1,5 UI/ml
Paciente con FA no valvular o ETV, con depuración >30 ml/min se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> ● Apixaban 5 mg cada 12 horas VO ● Apixaban 2,5 cada 12 horas VO para FA si Creatinina $>1,5$ mg/ml y (≥ 80 años o peso ≤ 60 kg)

Conclusiones

Cada paciente con ETV, FA, o trombosis arterial, tiene sus propias particularidades, las cuales se deberán tener en cuenta en el momento de escoger la anticoagulación más eficaz y segura. Se recomienda que en poblaciones especiales como el adulto mayor, embarazadas, pacientes con cáncer o ERC el manejo ambulatorio sea guiado por grupos expertos como Clínicas de Anticoagulación, con el fin de estar controlando la respuesta clínica y reevaluando la necesidad cambiar o mantener el tratamiento.

Lecturas recomendadas

1. Oral anticoagulation in special population and conditions. *J Assoc Physicians India*. 2014 Jun; 62(6 Suppl):34-42.
2. Capodanno D, Angiolillo D. Antithrombotic therapy in the elderly. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(21):1683-1692.
3. Bates S, Greer I, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest*. 2012; 141(2):691S-736S.
4. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(10):452-466.
5. Hughes S, Szeki I, Nash M, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clinical Kidney Journal*. 2014;7(5):442-449.

Hipertensión arterial resistente y secundaria: enfoque y manejo

Kevin Ruales Mora

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Fernando López Urbano

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La hipertensión arterial resistente (HAR) es la persistencia de cifras tensionales fuera de metas a pesar del uso de 3 antihipertensivos, al menos uno de ellos un diurético y la hipertensión refractaria (HTR), es definida como la persistencia de cifras tensionales elevadas a pesar del uso de 5 clases de medicamentos antihipertensivos.

Este es un proceso relativamente común, con una incidencia del 10% al 20% de los pacientes hipertensos, en algunos estudios muestran una mayor asociación con personas mayores de 55 años, raza negra, obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica, los cuales no solo tienen una mayor incidencia, sino también una mayor tasa de desenlaces adversos. De la mano con este diagnóstico va la hipertensión secundaria (HAS) la cual es causante de los casos de hipertensión hasta en un 5 a 10%.

Definición y epidemiología

A partir de grandes ensayos clínicos referentes a terapia antihipertensiva (ALLHAT, ASCOT, CUMPLIR, VIDA, INVESTIR, Y CONVINCEN) se sugiere que la prevalencia de la HAR podría ser tan alta como del 35%. Sin embargo estas poblaciones contenían pacientes con grandes comorbilidades, por lo que estudios prospectivos con muestras más heterogéneas sugieren una sobreestimación y que la prevalencia real es cercana al 20%.

Es importante recordar que pacientes con hipertensión arterial (HTA) no controlada presen-

tan hasta un 50% más de posibilidades de presentar desenlaces cardiovasculares adversos.

La HAR se ha definido por el momento según las sociedades americanas y europeas de cardiología como la presión sanguínea sistólica > 140 mmHg y presión diastólica > 90, por al menos 1 mes después de tener apropiados cambios en el estilo de vida y el uso adecuado de medicamentos uno de ellos un diurético a dosis plena, combinado con otros dos medicamentos cada uno de clases diferentes a dosis óptima, sin embargo esta definición no excluye otras causas de pseudo-HTA (tabla 1) y se que-

Tabla 1: | **Definiciones principales**

Concepto	Definición
HTA esencial	Elevación de la presión sanguínea sin causa conocida o específica.
Hipertensión enmascarada	Presión sanguínea < 140/90 en consulta, con presión mayor en casa.
Hipertensión de bata blanca (HBB)	Presión sanguínea > 140/90 en consulta y < 130/85 en casa.
HAR	Presión sanguínea > 140/90 con 3 o más antihipertensivos uno de ellos diurético.
HTR	Presión sanguínea > 140/90 con 5 antihipertensivos y probable poca respuesta a antagonistas del receptor de mineralocorticoides.
HAS	Causa conocida: SAHOS, estenosis de arteria renal, enfermedad renal intrínseca, hiperaldoosteronismo primario, trastornos tiroideos, coartación de aorta.

da corta en lograr diferenciar a aquellos pacientes con una verdadera HAR.

La patogenia no está claramente definida, lo que se ha visto es una menor elevación de la aldosterona y supresión de renina plasmática, lo anterior combinado a múltiples factores dependiendo de la etiología, conlleva a un aumento del volumen circulante a pesar de un gasto cardíaco adecuado.

Aproximación al paciente con sospecha de HAR

Antes del diagnóstico de HAR verdadera se deben excluir la HBB y la no toma de los medicamentos que se ha descrito hasta en un 30% de los casos.

La HBB es el incremento de la tensión arterial en consulta, con unos niveles adecuados en casa, el diagnóstico se realiza con el monitoreo de presión ambulatoria (MAPA) en 24 horas, que consiste en encontrar una presión promedio <130/80 (presión arterial diurna < 135/85 y nocturna < 120/80) con un aumento en el consultorio > 140/90, si bien estos pacientes no

requieren más que seguimiento, algunos estudios prospectivos determinan que un 20 – 30% de ellos desarrollaran HAR verdadera en un seguimiento a 6 meses.

La segunda opción es la ingesta inadecuada de medicamentos, cuya prevalencia va del 8 al 40%. Se puede realizar una aproximación mediante el interrogatorio, el auto monitoreo, el conteo de píldoras o con el promedio de recambio de la fórmula médica.

Según las guías NICE, se recomienda el uso del MAPA en 24 horas es mandatorio para el diagnóstico, estratificación del riesgo y para iniciar un protocolo de búsqueda de etiología. Una vez se realiza el diagnóstico el siguiente paso además del ajuste de antihipertensivos, es descartar causas secundarias y realizar en lo posible un manejo dirigido.

Hipertensión arterial secundaria

Estudios demuestran que alrededor de un 10% de la HAR es explicada por causas secundarias.

El análisis del MAPA de 24 horas también nos brinda la posibilidad de realizar un acercamiento

to a los diagnósticos diferenciales y la presencia de remodelación vascular. Por un lado es de vital importancia evaluar no solo los valores de la presión arterial sino también evaluar el comportamiento con el ritmo circadiano (ausencia de variación mayor del 10% de la presión arterial al dormir, o el incremento de la presión arterial durante el sueño), dado que su presencia sugieren descartar causas comunes de hipertensión como síndrome de apnea – hipopnea del sueño (SAHOS), enfermedad vascular o del parénquima renal e hiperaldosteronismo primario (tabla 2).

La aproximación a las causas secundarias debe hacerse basado en prevalencias por grupos de edad de manera racional y ordenada según factores de riesgo, en este capítulo se mencionarán las causas más comunes en adultos, sin embargo cabe mencionar en el paciente joven a la coartación de aorta como uno de los principales diagnósticos diferenciales y en mujeres jóvenes el consumo de estrógenos.

Causas más comunes de HAS

1. Apnea obstructiva del sueño: se caracteriza por la hipopnea y apnea causada por el colapso de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Los pacientes presentan somnolencia diurna, ronquera, cefalea matutina, falta de concentración e irritabilidad. Los mecanismos propuestos para explicar la elevación de la presión arterial han sido la estimulación del sistema simpático, como también alteraciones del sistema renina angiotensina aldosterona (RAA) ambas como resultado de hipoxemia nocturna recurrente.
2. Enfermedad del parénquima renal: principal causa de HAS en niños, la segunda en adultos. El análisis de orina con la concentración de creatinina sérica son los mejores métodos de tamización y si están alterados el siguiente paso obligatorio es el ultrasonido renal.

3. Estenosis de arteria renal: la displasia fibromuscular de la arteria renal es una causa muy importante, por lo cual una evaluación imagenológica (ultrasonido o angiografía) son mandatorios. Si esta patología es detectada es prioritario realizar evaluación de otros lechos vasculares principalmente del sistema nervioso. En adultos la primera causa de estenosis arterial renal es aterosclerótica. Dentro de las claves diagnosticas se encuentran la auscultación de soplo abdominal, deterioro de la función renal tras el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina y en pacientes diabéticos o fumadores el empeoramiento de la HTA.
4. Aldosteronismo primario: se presenta por la producción elevada de aldosterona independiente del sistema R-A-A. Esta entidad se caracteriza por HTA, actividad de renina plasmática reducida e incremento de la secreción de aldosterona. Las claves diagnosticas no son específicas y solo cerca del 40% de los pacientes tienen hipokalemia. El tamizaje se realiza con la relación aldosterona/renina plasmática. Si esta es alta, las pruebas confirmatorias usualmente utilizadas son la infusión con solución salina, carga con sodio o test de supresión con captopril. Recientemente fue descrita una prueba que combina el tamizaje y la confirmación, basada en el test de supresión con fludrocortisona más dexametasona y bloqueo con valsartan más captopril, con resultados prometedores, dado que su validación ahorrará tiempo en el diagnóstico.

Tratamiento de HAR

Se debe considerar primero manejar las causas secundarias de HTA no controlada o problemas intrínsecos de cada paciente, tales como la adherencia, el adecuado uso, prescripción

Tabla 2: I **Causas secundarias**

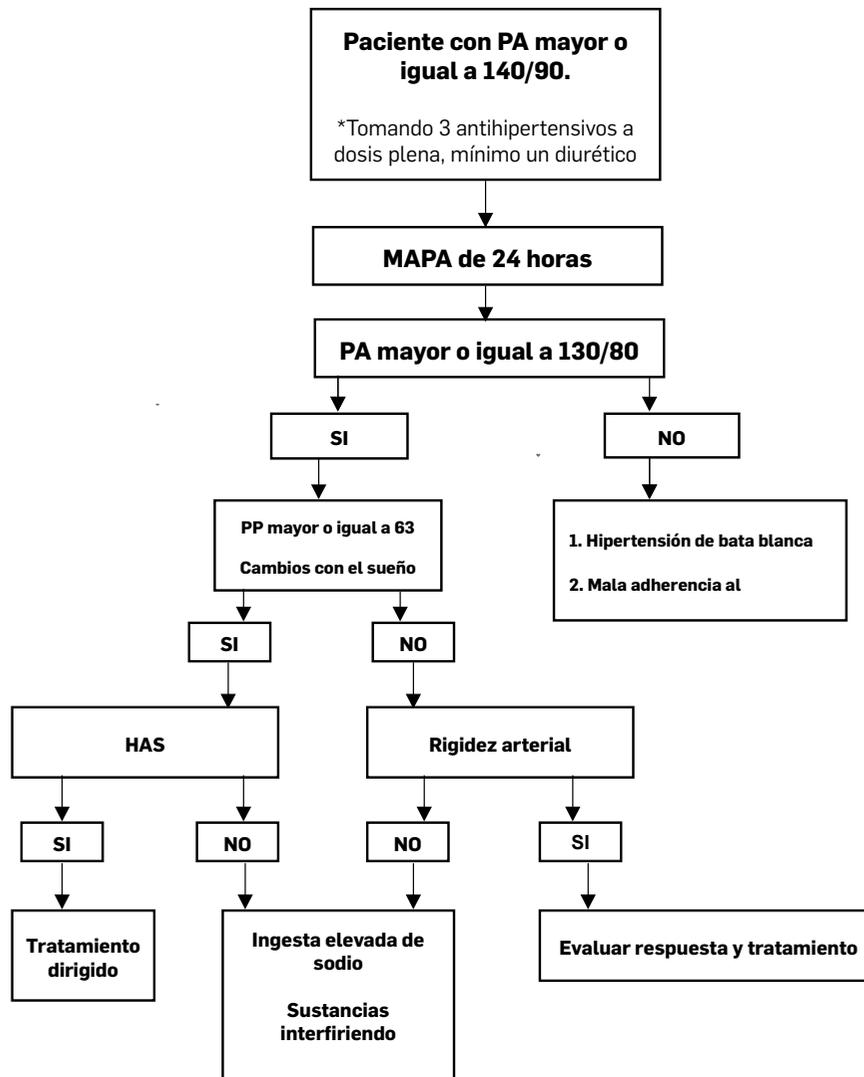
Condiciones	Prevalencia %	Clínica	Tamizaje	Hallazgos clínicos y de laboratorio
SAHOS	30 – 60	Ronquidos, somnolencia, Cefalea matutina.	Cuestionario de Epworth >10, polisomnografía con índice apnea/hipopnea >5 x hora.	Aumento de la circunferencia del cuello, obesidad
Aldosteronismo primario	10 – 20	Polidipsia, poliuria, fatiga, constipación	Relación Aldosterona sérica/ actividad de la renina plasmática > 30 ó >5.7 si se utiliza concentración de renina.	Hipokalemia, aumento de actividad del eje RAA.
Estenosis de la arteria renal	10 – 20	Diabetes, fumadores	Ecografía Doppler de arterias renales.	Asimetría del tamaño renal >1.5 cmts
Enfermedad de parénquima renal	2 – 10	Nocturia, fumadores, diabetes, falla renal previa.	Creatinina, Uroanálisis, ecografía renal.	Aumento de la creatinina, proteinuria.
Trastorno tiroideo	1 – 2	Síntomas de hiper o hipotiroidismo	TSH	Hipertiroidismo: TSH baja, T3 y T4 altos Hipotiroidismo: TSH alta, T4 baja.
Síndrome de Cushing	< 1 %	Impotencia, fatiga, aumento de peso.	Cortisol en orina de 24H y test de dexametasona	Cortisol, glucosa, colesterol elevados.
Feocromocitoma	< 1%	Cefalea, palpitaciones, , flushing, ansiedad, HTA paroxística	Metanefrinas en plasma y catecolaminas en orina de 24H	Aumento de las Metanefrinas >3 veces el límite superior normal.

y titulación de los medicamentos, entre otras y de esta manera no estar frente a un caso de pseudo-HAR, ya habiendo descartado esto, se deben plantear estrategias para el manejo antihipertensivo. Cabe recalcar que para pacientes mayores de 60 años las metas deben ser más laxas según las recomendaciones en el JNC 8 (<150/90), considerar además que en mayores de 75 años no diabéticos hay una tendencia a

tener cifras sistólicas menores de 120, según datos obtenidos del estudio SPRINT.

Recordar que para manejo de la HAR debe haber una combinación de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARAII) más un calcio antagonista, esta combinación se ha difundido ampliamente

Figura 1. | Algoritmo de enfoque diagnóstico



por las guías internacionales por la evidencia de reducción en la mortalidad por cualquier causa. Evitar IECA más ARA II dado el aumento de efectos adversos y no efecto sumatorio en el control de presión arterial.

La siguiente estrategia es optimizar la dosis del diurético a dosis máxima tolerada. Es importante considerar la potencia farmacológica de los diferentes diuréticos tiazídicos con la siguiente relación: bendroflumetiazida > clortalidona > hidroclorotiazida. Se ha demostrado que la clortalidona es hasta dos veces más potente

que la hidroclorotiazida y con mejor perfil farmacológico relacionado con eventos adversos a dosis mayores.

Por consiguiente, los pacientes con HAR deben tener la combinación de medicamentos A+C+D (por sus siglas en inglés A, angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-receptor blocker; C calcium channel blocker; D, thiazide(-like) diuretic), y si con las dosis más altas toleradas no se alcanzan cifras meta se procede al uso de una cuarta línea de medicamentos.

Se ha considerado que la aproximación y el uso de una cuarta línea de medicamento sean enfocados según la posible etiología de la HAR, ya sea por expansión del volumen, actividad del sistema nervioso simpático o endurecimiento de la pared arterial, para iniciar ya sea antagonistas de mineralocorticoides o antagonistas de los receptores alfa.

En pacientes con expansión de volumen se recomienda los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, siempre y cuando el potasio sanguíneo sea menor de 4,5 mmol/L, basados en el estudio clínico aleatorizado ASPIRANT (por sus siglas en inglés: addition of spironolactone in patients with resistant arterial hipertensión), y el ASPIRANT-EXT donde en este último a las 8 semanas de tratamiento comparando espironolactona 25mg diarios contra placebo, los valores de la presión sistólica disminuyeron más en el grupo de espironolactona con diferencias en las medias de presión arterial sistólica de -9,8, -13, -10,5 y -9,9 mm Hg en el día, noche, control de 24 horas ambulatorio y en consultorio, respectivamente ($P < 0.001$ para todos) y en presión diastólica las diferencias fueron -3,2, -6,4, -3,5 y 3 mm Hg ($P = 0.013$, $P < 0.001$, $P = 0.005$, y $P = 0.003$). Con eventos adversos como aumento del potasio sérico, aumento de la creatinina y albuminuria pero sin ser clínicamente significativos. La meta de presión sistólica < 140 mm Hg fue alcanzada en el 73% de los pacientes usando espironolactona y 41% en el brazo del grupo placebo ($P = 0.001$). Incluso durante la terapia de reemplazo renal se ha documentado que dosis de espironolactona de 50mg puede ser seguro y eficaz para reducir la presión sanguínea. Es así como pudiera utilizarse espironolactona (25–50 mg/día) o eplerenona (50–100 mg/día en caso de ginecomastia con espironolactona).

En caso de tener la combinación A+C+D más antagonista de la aldosterona y no haber logrado metas, se recomienda hacer una tamización para intervenciones basadas en dispositivos,

que consiste en realizar un MAPA por 24 horas, medir la velocidad de onda de pulso (VOP) o presión de pulso (PP) central. Si de lo anterior se encuentra una HTA sistólica aislada y/o endurecimiento de la pared arterial (VOP > 10 /s o PP 24 > 63 mmHg o PP central > 55 mmHg) el paciente no es candidato a una intervención basada en dispositivo, de lo contrario se debe considerar esta última, ya sea con estimulación de los baroreceptores carotídeos o ya en ámbitos investigativos la denervación renal basada en catéter (dado sus resultados negativos en el estudio SHAM).

Para aquellos pacientes no candidatos a terapia con dispositivos se debe enfocar según los hallazgos clínicos propios de cada paciente, como el aumento de volumen (edemas periféricos, aumento de la excreción de sodio, aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, entre otras) o la activación simpática y el endurecimiento de la pared arterial (aumento promedio de la frecuencia cardíaca en el MAPA de 24 horas y el incremento VOP o PP).

Figura 2.1 Estrategia de manejo en caso de no respuesta cuarta línea de tratamiento

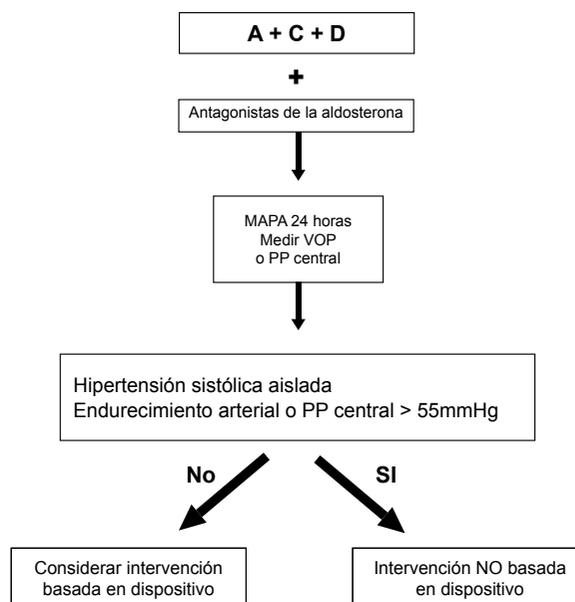
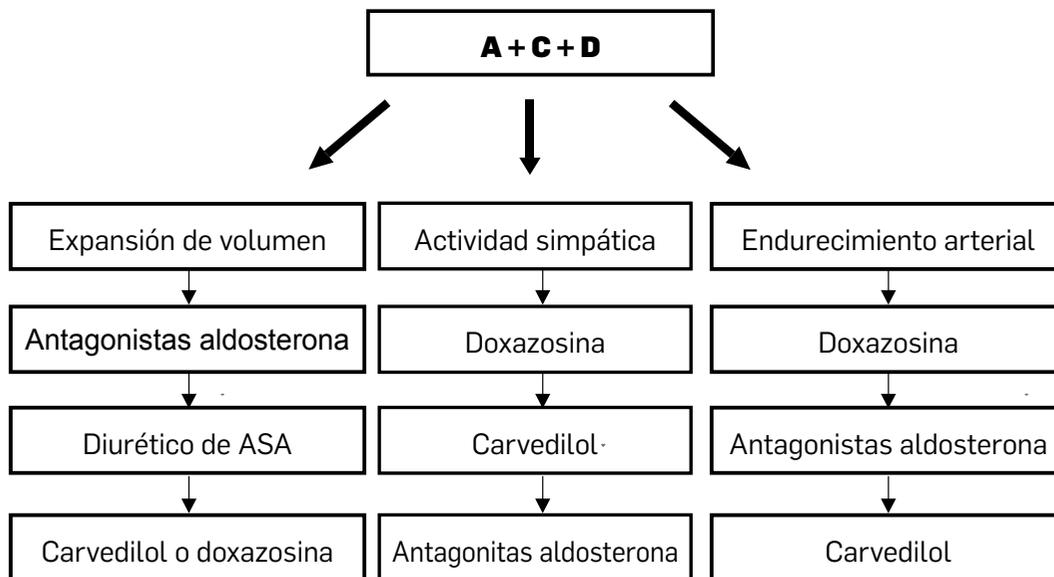


Figura 3. | **Tratamiento de HTR según condición clínica.**



En el caso de persistir expansión de volumen adicionar diurético (ej. Furosemida) con especial control en la hiponatremia. Si persisten los síntomas de hiperactividad simpática adicionar un beta-bloqueador con propiedades vasodilatadoras (ej. nevigolol) o un betabloqueador no selectivo (ej. carvedilol) pueden ser considerados. En caso de endurecimiento arterial los antagonistas de la aldosterona han demostrado tener efectos favorables en la presión arterial y la remodelación vascular.

Cambios del estilo de vida

Los cambios del estilo de vida, también se recomiendan en pacientes con IMC > 25 Kg m² o IMC >30 reducir el peso, reducir el exceso de

consumo de sal (si la natriuresis excede 12 gr por día [200mmol]), se puede considerar excesiva), evitar el consumo de alcohol, realizar actividad física regular, incrementar el consumo de vegetales y disminuir el consumo de grasas animales. Esto aunque puede ser modesto tiene relevancia clínica si se suman las estrategias como por ejemplo 2 a 8 mm Hg solo con la restricción de sodio en la dieta (con la meta de excreción renal de sodio menores de 100 mmol por día), de 2 a 4 mm Hg con la reducción del consumo del alcohol, y 4 a 9 mm Hg con actividad física regular (como caminatas de 30 a 45 minutos diario).

Lecturas recomendadas

1. Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Galan I, Verde E, et al. Prevalencia y características de los pacientes con hipertensión arterial resistente y enfermedad renal crónica. 2016;6(5):523–9.
2. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: What the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2686–2695c.
3. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician* [Internet]. 2010;82(12):1471–8.
4. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1–12.
5. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: Definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014;28(8):463–8.
6. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Widimský J. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2016;18(11):81.
7. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–68.
8. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2016;1.

Enfoque del paciente con pericarditis

Edwin J. Ariza Parra

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Edwin Uriel Suárez M.

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Caso clínico

Hombre de 25 años, sin antecedentes relevantes, consulta por dolor torácico pleurítico izquierdo de 3 horas de duración, que irradia a región de trapecio izquierdo y se alivia con la inclinación hacia adelante. En el examen físico ansioso, frecuencia cardíaca regular de 104 latidos por minuto, presión arterial de 125/80 mm Hg, sin pulso paradójico, y temperatura de 37,8 °C. A la auscultación con roce de fricción en borde esternal izquierdo. El electrocardiograma (EKG) revela elevación del segmento ST en múltiples derivaciones. ¿Cuál es el diagnóstico y tratamiento de este caso?

Generalidades

Las enfermedades del pericardio son relativamente frecuentes en la práctica clínica y pueden presentarse de forma aislada o ser la manifestación de una enfermedad sistémica.

Los principales síndromes pericárdicos son: pericarditis, derrame pericárdico aislado, taponamiento cardíaco, pericarditis constrictiva y las masas pericárdicas.

La pericarditis puede ser aguda, subaguda, crónica y/o recurrente. Aunque la mayoría de las agudas son idiopáticas (90%), se deben tener en cuenta otras causas como: infecciosas (presumiblemente virales en su mayoría), lesión

cardíaca (infarto de miocardio o pospericardiotomía), reumatológicas (esencialmente lupus, enfermedad de *Still* o vasculitis de grandes vasos), malignas o más raras dentro de los síndromes auto-inflamatorios.

La pericarditis aguda (probable sub-diagnóstico y sub-registro) es responsable del 5% de los dolores torácicos no-isquémicos en el servicio de urgencias. Es más frecuente entre los 16-65 años y ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con una relación 3:1.

La gran mayoría de las pericarditis agudas son autolimitadas (al ser idiopáticas o presumiblemente virales) y responden de manera temprana al tratamiento inicial (solo el 5% no

responden); escenario donde la colchicina ha demostrado una reducción significativa en la recurrencia de los eventos como tratamiento coadyuvante a los anti-inflamatorios.

Existen algunas formas asociadas a miocarditis ("miopericarditis" o "perimiocarditis") donde el pronóstico y enfoque diagnóstico pueden variar.

Definición y enfoque diagnóstico

La pericarditis aguda, corresponde a un síndrome clínico derivado de la inflamación del pericardio con o sin derrame; el diagnóstico clínico puede hacerse con la presencia de dos o más criterios (Tabla 1):

1. Dolor torácico (>85%): es agudo, típicamente empeora con la inspiración profunda y posición supina y mejora con la sedestación y/o con la inclinación hacia adelante, y pue-

Tabla 1. | **Definiciones y criterios diagnósticos de pericarditis (adaptado de Guía ESC 2015)**

Pericarditis	Definición y criterios diagnósticos
Aguda	Síndrome pericárdico inflamatorio que se debe diagnosticar con al menos dos de los siguientes criterios 1. Dolor torácico pericardítico 2. Roces pericárdicos 3. Elevación difusa del segmento ST de nueva aparición o depresión PR en el ECG 4. Derrame pericárdico (nuevo o empeoramiento) Hallazgos adicionales de apoyo: - Elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, tasa de sedimentación eritrocitaria y recuento leucocitario) - Evidencia de inflamación pericárdica por imagen (TC, RMC)
Incesante	Pericarditis > 4-6 semanas pero < 3 meses sin remisión
Recurrente	Recurrencia de pericarditis después de un primer episodio documentado de pericarditis aguda e intervalo libre de síntomas de 4-6 semanas o más*
Crónica	Pericarditis > 3 meses

de irradiarse al brazo izquierdo y al trapecio (tabla 2).

2. Roce o frote pericárdico (< 33%): se presenta como un sonido superficial de fricción que se aprecia mejor con el diafragma del fonendoscopio apoyado contra el borde esternal izquierdo.

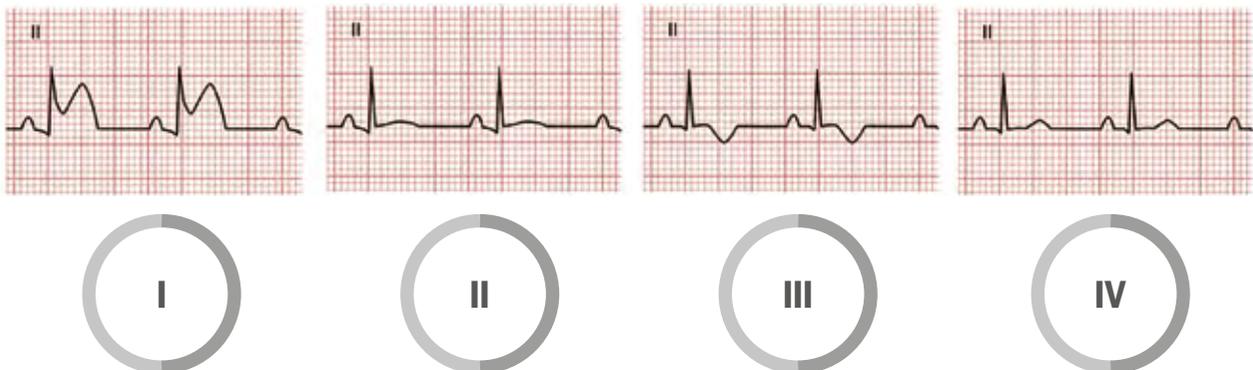
Tabla 2. | **Características clínicas de la pericarditis aguda vs isquemia miocárdica aguda**
(Modificada de Ariyaratnam V & Spodick DH. *Cardiology in Review* 2007;15: 24-30)

Parámetro	Pericarditis aguda	Isquemia miocárdica aguda	Tromboembolia pulmonar
Tipo de dolor	Retroesternal, súbito, punzante, puede irradiarse (mandíbula, cuello, brazos), compromete el m. trapecio, persistente (puede aumentar y disminuir)	Treoesternal, usualmente gradual, "in crescendo", opresivo, gravativo, usualmente se irradia (mandíbula, cuello, brazos), no compromete el m. trapecio, usualmente intermitente, episódico	Anterior, posterior, o lateral, súbito, punzante, se puede irradiar a la espalda
Exacerbación del dolor	Movimientos corporales, decúbito supino, inspiración	No relacionado con los movimientos corporales, posición o fase respiratoria	No se modifica con la posición, aumenta con la respiración profunda
Alivio del dolor	Sin efecto con los nitratos	Usualmente mejora con los nitratos	Sin efecto con los nitratos
Fricción o frote pericárdico	Patognomónico, usualmente trifásico (hasta el 85% de los pacientes)	Puede presentarse en los días post-infarto, pero no en la fase aguda del evento isquémico	Raro. Un frote pleural puede encontrarse en el 3% de los pacientes
Soplo, S3, S4	Ausente (a menos que sea pre-existente)	Pueden estar presentes	Ausente (a menos que sea pre-existente)
Congestión pulmonar, cardiomegalia (Rx)	Ausente, a menos que tenga taponamiento cardíaco	Puede estar presente	Ausente, a menos que tenga taponamiento cardíaco

Figura 1 | **Cambios electrocardiográficos en pericarditis aguda** (Tomado de Lange RA, Hillis D. Acute pericarditis. N Engl Med. 2004; 351: 2195-202).



Figura 2. | **Fases de la pericarditis**



3. Cambios electrocardiográficos (hasta el 60%): implica la inflamación de la capa visceral del pericardio (la capa parietal es eléctricamente inerte). Clásicamente se describen cuatro fases en el EKG (Figura 1 y 2; Tabla 3 y 4):

a) Nueva elevación generalizada del segmento ST no debe confundirse con un IAMST.

b) Depresión del PR: puede presentarse en ausencia de la elevación del ST y ser el único marcador.

c) Depresión del ST e inversión de ondas T (asimétricas): puede persistir semanas a meses incluso después de la resolución clínica.

d) Bajo voltaje: no hace parte de manifestaciones más frecuentes, pero al igual que

Tabla 3. | **Manifestaciones electrocardiográficas de pericarditis aguda vs isquemia miocárdica y repolarización precoz** (Modificada de Ariyaratna V & Spodick DH. *Cardiology in Review* 2007;15: 24–30) * Ver consenso: The early repolarization pattern. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:470–7

Manifestaciones EKG	Pericarditis aguda	Isquemia miocárdica aguda	Repolarización precoz *
Desviación de PR	Frecuente, (Fase I, II) depresión horizontal o pendiente ascendente "upsloping"	Ausente	Ocasional, en algunas derivaciones (regional)
Ondas Q anormales	Ausente	Comunes (previamente llamado "IAM Q"): cicatriz transmural	Ausente
Pérdida de la progresión del voltaje de la onda R	Ausente	Presente	Ausente
Eje J-ST	Elevación difusa / Fase I), Patrón concavo hacia arriba (signo de la "bandera"). Depende de la fase (días usualmente)	Elevación localizada, cambios recíprocos y convexo hacia abajo. Puede tener cambios dinámicos	Elevación localizada concava hacia arriba, sin cambios dinámicos
Razón ST/T (V6)	Usualmente > 0.25	No aplica	Usualmente < 0.25
Onda T	Amplitud normal. Se invierten luego de que el punto J vuelve a la línea base (Fase III)	Usualmente simétricas, profundas o altas "puntiagudas" o bifásicas localizadas. Invertidas cuando el ST permanece aún elevado	Altas, simétricas, ocasionalmente invertidas mientras el ST permanece elevado
Arritmias ventriculares, bloqueo auriculoventricular	Ausente	Común	Ausente

Tabla 4. | **Hallazgos electrocardiográficos de las 4 fases de la pericarditis aguda**

Fases	Tiempo de evolución	Características
Fase I	Días - 2 semanas	Depresión difusa del segmento PR (I, II, III, aVL, V2-V6), con cambios recíprocos en aVR y V1. Elevación cóncava hacia abajo, difusa del segmento ST (I, II, III, aVF, V1) con depresión recíproca (en aVR, V1)
Fase II	1 - 2 semanas	Normalización del ST, aplanamiento de las ondas T con disminución de su amplitud
Fase III	3 - varias semanas	Inversión de la onda T
Fase IV	Varias semanas	Normalización a EKG basal

la alternancia eléctrica, deben alertar al clínico sobre la presencia de derrame pericárdico con o sin taponamiento.

4. Derrame pericárdico (hasta en el 60%): en personas sanas, la cavidad pericárdica contiene 15-50 mL de un ultra-filtrado de plasma. La gran mayoría de los derrames en pericarditis aguda son pequeños (pericarditis "seca"); son grandes (>20mm de amplitud en la ecocardiografía) solo en el 3% de los casos y, el riesgo de desarrollar taponamiento cardíaco subsecuente es bajo, depende más de la velocidad de instauración que de la cantidad contenida. Cuando se presenta se deben sospechar causas específicas como tuberculosis, infección piógena o malignidad.

Otros síntomas inespecíficos que se pueden encontrar son: disnea, tos, hipo, y disfagia. La exploración física puede variar desde examen físico normal en aquellos pacientes clínicamente estables, hasta ingurgitación yugular, disminución de ruidos cardíacos y pulso paradójico (LR+:5.9, LR-: 0.03) en caso de taponamiento cardíaco.

Soportan el diagnóstico:

- Leucocitosis con PCR y/o VSG elevadas
- Imagen con evidencia de inflamación pericárdica (principalmente TC o RMN). La radiografía de tórax convencional en su proyección postero-anterior usualmente es normal (pericarditis "seca"); algunos casos pueden mostrar el signo de corazón en "frasco" ("Flask-Shape") una forma de cardiomegalia, usualmente vista con >300 cc de derrame.

Punto clave: el dolor torácico es el síntoma heraldo. La evaluación primaria se encaminará a descartar primariamente un evento coronario agudo (mayor impacto epidemiológico y en morbimortalidad); así la semiología acuciosa

del dolor, la auscultación detallada, el EKG, la radiografía de tórax y los estudios básicos son las herramientas esenciales. Posteriormente ante la probabilidad clínica se realizará una ecocardiografía y estudios etiológicos según corresponda.

¿Es útil analizar el líquido pericárdico en todos los pacientes?

Los datos son limitados y no está indicada la pericardiocentesis en todos los pacientes, a menos que presente (Figura 3):

- Taponamiento cardíaco
- Derrame pericárdico sintomático de gran tamaño
- Ausencia de respuesta a tratamiento médico
- Sospecha de etiología piógena, **tuberculosa** o neoplásica

¿Buscamos etiología?

Una vez considerado el diagnóstico de pericarditis, la historia clínica nos puede orientar hacia la etiología más probable. La mayoría serán idiopáticas (presumiblemente virales) y por tanto no ameritarán estudios de extensión dado el costo y la complejidad de las técnicas invasivas en líquido pericárdico y/o tejido, excepto la serología en sangre para hepatitis C y VIH.

En los pacientes que se presenten con: (1) síntomas o signos de enfermedad sistémica (Pej: fiebre prolongada, rash, poliartritis, elevación de aminotransferasas, hiperferritinemia o falla renal) o (2) pericarditis recurrente, deberá sospecharse una causa específica (el 10% de todos los casos aproximadamente), y es en éste escenario donde vale la pena ampliar los estudios de manera racional según la sospecha clínica (Tabla 5, 6, y 7).

Figura 3. | Algoritmo para la clasificación del derrame pericárdico (adaptado de Guía ESC 2015)

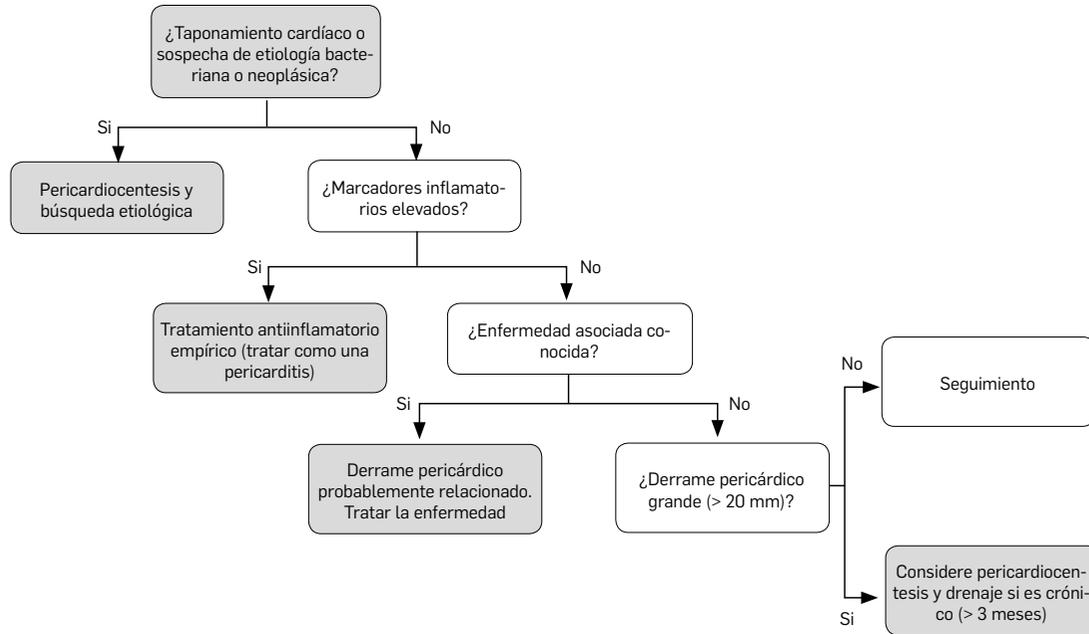


Tabla 5. | Etiología de enfermedades pericárdicas (adaptado de Guía ESC 2015).

A. Causas infecciosas	
Virales	Enterovirus (Coxsackievirus, Ecovirus). Herpesvirus (EBV, CMV, HHV-6), adenovirus, Parvovirus B19 (posible solapamiento con otros agentes etiológicos virales de miocarditis)
Bacterianas	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (frecuente, otras bacterias raras), <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> ; raramente <i>Pneumococcus spp</i> , <i>Meningococcus spp</i> , <i>Gonococcus spp</i> , <i>Streptococcus spp</i> , <i>Haemophilus spp</i> , <i>Chlamydia spp</i> , <i>Mycoplasma spp</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Leptospira spp</i> , <i>Listeria spp</i> , <i>Providencia stuartii</i>
Fúngicas (muy raras)	<i>Histoplasma spp</i> (más frecuente en pacientes inmunocompetentes), <i>Aspergillus spp</i> , <i>Blastomyces spp</i> , <i>Candida spp</i> (mas frecuente en pacientes inmunodeprimidos)
Parasitarias (muy raras)	<i>Echinococcus spp</i> , <i>Toxoplasma spp</i>
B. Causas no infecciosas	
Autoinmunitaria (frecuente)	Enfermedades sistémicas autoinmunitarias y autoinflamatorias (Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, escleroderma), vasculitis sistémica (granulomatosis eosinofílica con poliangeitis o granulomatosis alérgica, antes conocida como síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Horton, Enfermedad de Takayasu, síndrome de Behçet), sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Still
Neoplásica	Tumores primarios (infrecuentes, el principal es el mesotelioma pericárdico). Tumores secundarios metastásicos (frecuentes, sobre todo cáncer de pulmón y mama, linfoma)
Metabólica	Uremia, mixedema, anorexia nerviosa, otras formas raras
Traumáticas e iatrogénica	Inicio precoz (infrecuente): <ul style="list-style-type: none"> • Daño directo (herida torácica penetrante, perforación esofágica) • Daño indirecto (herida torácica no penetrante, daño por radiación) Inicio tardío: Síndrome de daño pericárdico (frecuente) como el síndrome tras infarto de miocardio, síndrome tras pericardiotomía, síndrome postraumático, incluido el traumatismo iatrogénico (p. ej., intervención coronaria percutánea, implante de marcapasos y ablación con radiofrecuencia)
Inducida por fármacos (infrecuente)	Lupus inducido por fármacos (procainamida, hidralazina, metildopa, isoniazida, fenitroína); fármacos antineoplásicos (a menudo asociados a cardiomiopatía, pueden causar una pericardiopatía); doxorubicina, daunorubicina, pericarditis por hipersensibilidad con eosinofilia; amiodarona, metisergida, mesalazina, clozapina, minoxidil, dantroleno, practolol, fenilbutazona, tiacidas, estreptomycin, tiouracilos, estreptoquinasa, ácido p-aminosalicílico, sulfas, ciclosporina, bromocriptina, algunas vacunas, GM-CSF, fármacos anti-TNF
Otras (frecuentes)	Amiloidosis, disección aórtica, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca crónica
otras (infrecuentes)	Ausencia congénita parcial y completa del pericardio

CMV; citomegalovirus; EBV; virus de Epstein Barr; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; HHV: Herpesvirus humano; TNF: factor de necrosis tumoral

Tabla 6. | **Estudio diagnóstico según la sospecha clínica de las etiologías frecuentes en pacientes de alto riesgo** (adaptado de Guía ESC 2015).

Propuesta de un esquema diagnóstico para algunas condiciones clínicas frecuentes en pacientes de alto riesgo

Condición clínica	Análisis sanguíneos	Imagen	Líquido pericárdico*	Otros
Probable enfermedad autoinmunitaria	ANA, ENA, ANCA (ECA y calcio urinario de 24 h si hay sospecha de sarcoidosis) Ferritina si se sospecha enfermedad de Still	Considere PET si hay arteritis de grandes vasos (<i>Horton o Takayasu</i>) o sospecha de sarcoidosis		Puede ser útil la consulta con un especialista. Hipereosinofilia (<i>Churg Strauss</i>), aftas orales y genitales (<i>Behcet</i>); diferencia en la presión arterial entre los dos brazos (<i>Takayasu</i>), ojos secos (<i>Sjögren</i> , sarcoidosis), macrogllosia
Probable TB	Prueba de IGRA (Quantiferon, ELISpot, etc.)	TC de tórax	Tinción ácido-alcohol resistente, cultivo de <i>Mycobacterium</i> , RCP por genoma. Deaminasa de adenosina >40 U/L INF y no estimulado	Cultivo y RCP del esputo y otros fluidos biológicos. Considere biopsia pericárdica
Probable neoplasia	Los marcadores neoplásicos específicos no son específicos ni sensibles (CA125 en sangre suele aumentar de modo no específico cuando hay derrames seroso)	TC de tórax y abdomen, considere PET	Citología (los volúmenes más grandes, la centrifugación y el análisis rápido mejoran el rendimiento diagnóstico). Marcadores tumorales (p.ej. CEA o CYFRA 21-1 >100 ng/ml)	Considere biopsia pericárdica
Probable infección viral	Actualmente se prefiere la búsqueda genómica con RCP a la serología de la mayoría de los virus* Considere serología para VHC y VIH		Búsqueda genómica con RCP de agentes infecciosos específicos, como enterovirus, adenovirus, Parvovirus B19, HHV-6, CMV, VEB*	Consulta con el especialista en infecciosos en casos de positividad
Probable infección bacteriana	Cultivo de sangre antes de administrar antibióticos Serología para <i>Coxiella Burnetii</i> si hay sospecha de fiebre Q. Serología para <i>Barrelia spp</i> si hay sospecha de enfermedad de Lyme	TC de tórax	Cultivo de aeróbicos y anaeróbicos Glucosa	Considere biopsia pericárdica
Probable enfermedad autoinflamatoria (fiebre periódica)	FMF y mutaciones TRAPS			Posibles pistas de TRAPS son las formas familiares y la mala respuesta a la colchicina
Derrame pericárdico crónico	TSH. Pruebas de función renal			Considere las oportunas pruebas cuando haya sospecha de neoplasia y TB
Probable contricción	BNP (casi normal)	RMC, TC de tórax, cateterización biventricular		Todas las pruebas cuando haya sospecha de TB

ANA: anticuerpos antinucleares; **ANCA:** anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; **BNP:** péptido natriurético de tipo B; **CEA:** antígeno carcinoembrionario; **CMV:** citomegalovirus; **ECA:** enzima convertidora de angiotensina; **ENA:** anticuerpo antiantígeno nuclear extraíble; **FMF:** fiebre mediterránea familiar; **HCV:** virus de la hepatitis C; **HHV:** Herpesvirus humano; **HIV:** virus de la inmunodeficiencia humana; **IFN γ :** interferón gamma; **IGRA:** prueba de liberación de IFN γ ; **PET:** tomografía por emisión de positrones; **RCP:** reacción en cadena de la polimerasa; **RMC:** resonancia magnética cardiaca; **TB:** tuberculosis; **TC:** tomografía computarizada; **TRAPS:** síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; **TSH:** tiotropina; **VEB:** virus de *Epstein-Barr*.

a. Considere conservar una muestra estéril para análisis posteriores.

b. Véase la sección de pericarditis viral: actualmente estos estudios no tienen implicaciones terapéuticas ni pronósticas.

IGRA son análisis sanguíneos que pueden ayudar a diagnosticar una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. No ayudan a diferenciar entre infección tuberculosa latente y tuberculosis.

Tabla 7. | Líquido pericárdico: claves diagnósticas

HALLAZGO	Efusión	Fibronoide	Fibroso	Granulomatoso	Calificado	Colesterol
Idiopática	+	++	++	0	++	++
Piogeno (purulento)	+	+	+	0	0	0
Tuberculoso	+	+	++	++	+	+
Viral o benigno	0	++	+	0	0	0
Parasitario	+	+	+	+	+	0
Fúngico	+	+	+	+	+	0
Fiebre reumática	0	++	0	0	0	0
AR	0	+	++	0	0	+
LES	+	+	++	0	0	0
Esclerosis sistémica	0	+	++	0	0	0
ERC	+	++	+	0	0	0
Enf. Tiroidea	+	0	0	+	+	++
Sarcoidosis	0	0	0	++	0	0
Fúngico	0	++	+	0	0	0
Post-pericardiotomía	+	+	++	0	0	0
Fármacos e hipersensibilidad	+	++	0	0	0	0
Neoplásico	+	+	0	0	0	0
Radiación	+	+	++	0	0	0

Consideración: en Colombia no existen estudios que muestren la distribución causal de la pericarditis; sin embargo, es considerado un país de prevalencia intermedia para tuberculosis (TB). En algunos sectores de Medellín, por ejemplo, la prevalencia se comporta como un “pequeño país africano” (de alta prevalencia), por tanto, ante la presencia de pericarditis (en especial subaguda o crónica) hay que sospechar TB (Tabla 8).

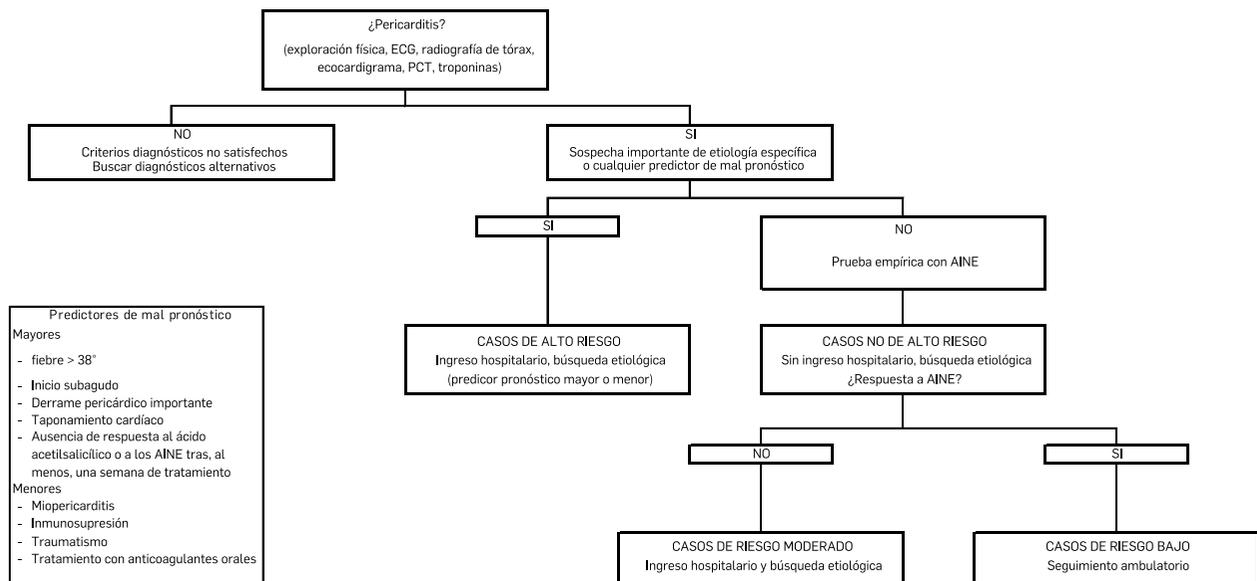
Tratamiento

Lo primero es ubicar el ámbito donde se realizará el tratamiento: hospitalario o ambulatorio. Para ello hay que tener en cuenta algunos factores riesgo (Figura 4).

Tabla 8. | Frecuencia de las causas reportadas de pericarditis aguda según el tipo de población estudiada.

Etiología	Frecuencia reportada como porcentaje de casos reportados de Pericarditis
Idiopática	15% (África) a 80% - 90% (Europa y Estados Unidos)
Infeciosa	
- Viral (Coxsackievirus, Epstein-Barr, Citomegalovirus, VIH, Parvovirus B19)	Muy desconocido (30% - 50% en Marburg Alemania)
- Tuberculosis	1% -4% (Italia, España y Francia hasta 70% (África)
- Purulenta	<1% (Europa) hasta 2% - 3% (Principalmente África) Raro
- Otras causas infecciosas	
No infecciosa	
- Etiología Neoplásica	5% -9% hasta 35% (centros de referencia Europeos)
- Autoinmune	2% - 24%
- Otras	Raro (normalmente desconocido)

Figura. 4 | Clasificación y abordaje inicial de paciente con sospecha de pericarditis (adaptado de Guía ESC 2015).



Lo segundo son las medidas no farmacológicas, dentro de las cuales la más relevante es la restricción de actividad física hasta que resuelvan los síntomas y se normalice: la PCR (en no deportistas), el EKG y ecocardiograma (deportistas). Arbitrariamente se ha definido un periodo de restricción de 3 meses para deportistas (según consenso de expertos).

La base del tratamiento farmacológico son los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) o el ácido acetil salicílico (ASA) según las características de cada paciente (Tabla 9 y 10).

La colchicina está recomendada a dosis bajas y ajustadas por el peso para mejorar respuesta y prevenir recurrencias. En los ensayos clínicos (COPE, 2005; ICAP, 2013) en pericarditis aguda se demostró una reducción en la **recurrencia** del 44% en el mejor de los casos, con un número necesario a tratar (NNT) de 4, e incluso en los desenlaces secundarios se vio potenciar la resolución sintomática mejorando los tiempos de hospitalización. Así mismo en pericarditis recurrente (CORP, 2011; CORP-2, 2014), se ha demostrado su

papel en la reducción de las tasas de recurrencia. Sin embargo, se debe tener precaución en el grupo de pacientes excluidos de los ensayos clínicos como: creatinina >2.5 mg/dL, enfermedad hepática grave o aminotransferasas elevadas >1.5 veces el límite superior normal, miopatía, pericarditis tuberculosa, neoplásica o purulenta, creatin-fosfoquinasa elevada, discrasia sanguínea y enfermedad intestinal inflamatoria.

Por otra parte, en el escenario de cirugía cardíaca (COPPS, 2010; COPPS-2, 2014) se demostró que puede ser una medida preventiva del síndrome pospericardiotomía (NNT:8), derrame pericárdico (NNT:10) y derrame pleural (NNT:8) a expensas de aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales al doble con respecto al grupo control (placebo).

Los glucocorticoides a dosis intermedias se deben considerar como **segunda línea** para pacientes con contraindicación a los AINE/ ASA o falta de respuesta. Se deben suspender progresivamente una vez se normalice la PCR (Tabla 11).

Tabla 9. | Tratamiento anti- inflamatorio de pericarditis aguda

Fármaco	Dosis habitual	Duración	Pauta de reducción
AAS	750-1.000 mg cada 8 h	1-2 semanas	Reducir la dosis en 250-500 mg cada 1-2 semanas
Ibuprofeno	600 mg cada 8 h	1-2 semanas	reducir la dosis en 200-400 mg cada 1-2 semanas
Colchicina	0,5 mg una sola vez (<70Kg) o 0,5 mg dos veces al día (>70Kg)	3 meses	No es obligatorio; alternativamente 0,5 mg en días alternos (<70Kg) o 0,5 mg una sola vez (>70Kg) en las últimas semanas

Tabla 10. | Tratamiento anti- inflamatorio de pericarditis recurrente

Fármaco	Dosis inicial habitual	Duración	Pauta de reducción
AAS	500-1.000 mg cada 6-8 h (1,5-4 g/día)	Semanas-meses	Reducir la dosis en 250-500 mg cada 1-2 semanas
Ibuprofeno	600 mg cada 8 h (1.200-4.000 mg)	Semanas-meses	Reducir la dosis en 200-400 mg cada 1-2 semanas
Indometacina	25-50 mg cada 8 h: empezar con una dosis menor y ajustar al alta para evitar dolor de cabeza y mareo	Semanas-meses	Reducir la dosis en 25 mg cada 1-2 semanas
Colchicina	0,5 mg dos veces al día o 0,5 mg diarios en pacientes de peso >70 Kg o que no toleren dosis superiores	Por lo menos 6 meses	No es necesario, alternativamente 0,5 mg en días alternos (<70 Kg) o 0,5 mg una sola vez (>70 Kg) en las últimas semanas

Tabla 11 | **Reducción progresiva de esteroides (Prednisona)**

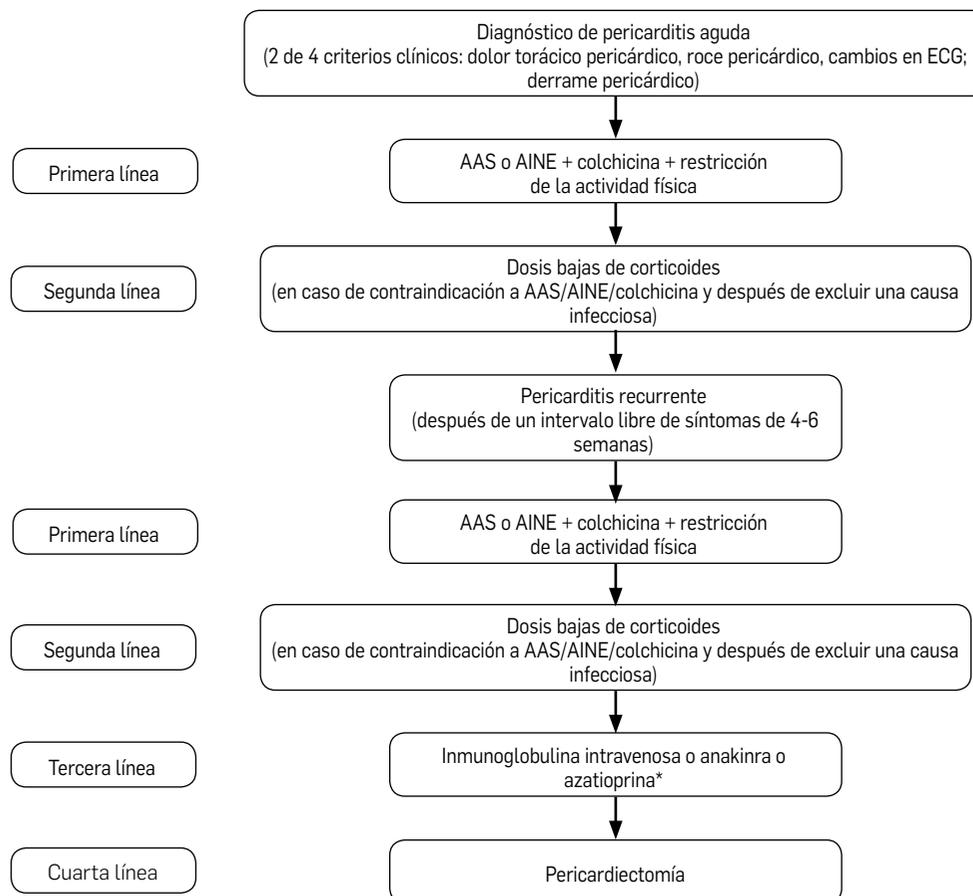
Dosis inicial de 0,25-0,50 mg/kg/día	Pauta de reducción
> 50 mg	10 mg/día cada 1-2 semanas
50-25 mg	5-10 mg/día cada 1-2 semanas
25-15 mg	2,5 mg/día cada 2-4 semanas
< 15 mg	1,25-2,5 mg/día cada 2-6 semanas

En tercera línea se encuentran la azatioprina, la inmunoglobulina intravenosa o anakinra (anticuerpo monoclonal anti-IL-1). Y en cuarta línea está la pericardiectomía. Estrategias que actual-

mente son tratamientos *off-label* recomendadas por los expertos y que se deben definir en conjunto con el grupo de cardiología y cirugía cardiovascular (Figura 5).

 Figura 5. | **Algoritmo terapéutico para pericarditis aguda y recurrente**

(adaptado de Guía ESC 2015)



Pronóstico

Como se mencionó previamente, la gran mayoría de las pericarditis agudas son autolimitadas (idiopáticas o presumiblemente virales) y responden de manera temprana al tratamiento inicial. Solo el 5% no responden al tratamiento inicial, 1 a 2 % presentan taponamiento cardíaco y hasta el 15 a 30% recurren (1 o 2 veces más) después de la mejoría inicial. Aquellas en las que se obvia la colchicina, la recurrencia (o curso incesante) puede ser del 30% y hasta 50% si son tratadas con esteroides solamente.

La pericarditis constrictiva, es un reto diagnóstico (Tabla 12), se presenta en:

- <1% de las idiopáticas
- 2-5% de las auto-inmunes o neoplásicas
- 30% en las causadas por piógenos (purulentas) o *Mycobacterium tuberculosis*.

Los principales factores de mal pronóstico para pericarditis complicada son:

- Respuesta incompleta a los AINE
- Curso subagudo (o incesante > 4 semanas y <3 meses)
- Derrame pericárdico mayor (> 20mm de espacio diastólico libre de ecos)
- Taponamiento cardíaco
- Ausencia de respuesta al tratamiento con AINE los primeros 7 días
- Usar glucocorticoides, no usar colchicina o tratamientos incompletos

Sin desestimar otros factores del contexto clínico: inmunosupresión, presencia de enfermedad sistémica, trauma, tratamiento con anticoagulantes orales.

Tabla 12. | **Hallazgos diferenciales en el diagnóstico de pericarditis constrictiva**

Eval uación diagnóstica	Pericarditis constrictiva
Hallazgos físicos	Signo de <i>Kussmaul</i> , golpe pericárdico
ECG	Cambios ST/T no específicos de bajo voltaje, fibrilación auricular
Radiografía de tórax	Calcificaciones pericárdicas (1 / 3 de los casos)
Ecocardiografía	<ul style="list-style-type: none"> • Muesca septal • Engrosamiento pericárdico y calcificaciones • Variación respiratoria de pico de velocidad de la onda E mitral >25% y variación del pico de velocidad del flujo de la vena pulmonar >20% • Velocidad de la propagación del flujo en modo M en color (Vp) > 45 cm/s • Doppler tisular: pico e' > 8,0 cm/s
Cateterización cardíaca	Signo de raíz cuadrada o <i>dip and plateau</i> , presiones diastólicas ventricular derecha y ventricular izquierda igualadas, interdependencia ventricular (evaluada por una razón de área sistólica > 1.1)*
TC/RMC	Grosor pericárdico > 3-4 mm, calcificaciones pericárdicas (TC), interdependencia ventricular (RMC cine en tiempo real)

Escenarios especiales

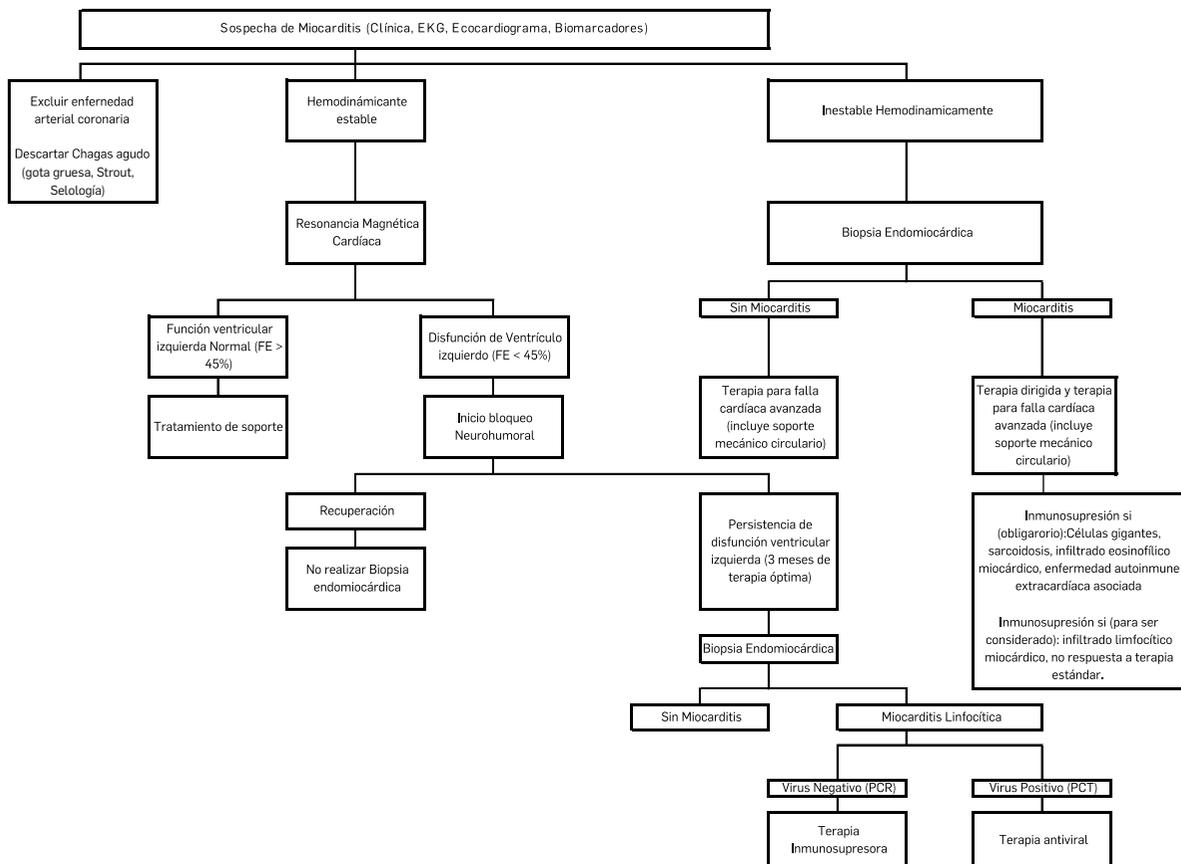
- Miopericarditis:** puede presentarse hasta en un 15%, la pericarditis y miocarditis comparten etiologías comunes y se pueden encontrar superpuestas. La presentación clínica es de dolor torácico (con otros signos de pericarditis) más la presencia de marcadores de lesión miocárdica (esencialmente troponinas). Se deben tener en cuenta por tanto las mismas causas, sin desestimar la presencia de tuberculosis en nuestro medio. El compromiso miocárdico en pericarditis usualmente tiene buen pronóstico, sin evolución a falla cardíaca o mortalidad. Sin embargo, cuando se deteriora la función ventricular izquierda o existen lesiones focales (“perimiocarditis”) es necesario ampliar los estudios diagnósticos etiológicos (pues

predomina más el componente miocárdico que pericárdico). En este punto, la epidemiología local tampoco está bien definida, y por tanto, se debe seguir considerando la enfermedad de Chagas en fase aguda como una posible etiología infecciosa (Tabla 13; Figura 6).

Tabla 13. | **Causas infecciosas de miocarditis.**

Enterovirus	Rickettsias
- Coxsackie A y B	Hongos
- ECHO	- <i>Cryptococcus</i>
- Influenza	Protozoos
- Polio	- <i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas)
	- <i>Toxoplasma gondii</i>
Herpes virus	Bacterial
Adenovirus	- <i>Legionella</i>
Papavas	- <i>Clostridium</i>
Rubéola	- <i>Salmonella/Shigella</i>
Hepatitis B y C	Espiroquetas
HIV	- <i>Borrelia burgdorferi</i> (Enfermedad de Lyme)

Figura 6. | **Enfoque diagnóstico de miocarditis asociada.**



En éste caso es mandatorio la hospitalización, y de igual manera se descartará un síndrome coronario agudo.

El tratamiento de la miopericarditis es similar al de la pericarditis. Excepto que no hay suficientes datos para la recomendación sistemática de colchicina (como si lo es para pericarditis aguda y recurrente). De igual manera en caso de documentar una causa subyacente o enfermedad sistémica (p.ej. lupus o tuberculosis) se deberá dirigir la terapia a ésta entidad.

- **Pericarditis crónica: se debe sospechar TB o neoplasia principalmente.**

- Tuberculosis: es más frecuente que la purulenta (4% de la enfermedad pericárdica globalmente), se presentan como derrame pericárdico masivo en la mayoría de los pacientes y 1/3 tienen compromiso pulmonar concomitante. El estudio del líquido pericárdico está indicado y se pueden documentar diferentes hallazgos que sugieren el diagnóstico: exudado con una razón glucosa pericardio/sérica en promedio de 0.7 con recuento de neutrófilos aproximado del 50%. El ADA > 40 o IGRA elevado, pueden orientar (sensibilidad >90% en algunas series). Vale la pena mencionar que la PCR para *Mycobacterium tuberculosis* tiene una sensibilidad limitada (60% aproximadamente). La biopsia no siempre es necesaria para iniciar tratamiento empírico, y tiene mejor rendimiento diagnóstico cuando se adiciona a los hallazgos histopatológicos, el cultivo y la PCR. Alrededor del 50% van a evolucionar a pericarditis constrictiva a 6 meses (el tratamiento puede prevenirla). El tratamiento antituberculoso se prolonga por 6-9 meses y los esteroides tienen una recomendación aún controvertida

(IIb, ESC 2015). La pericardiectomía se realiza solo si no mejora en los primeros dos meses de tratamiento anti-TB.

- Neoplásica: puede ser primaria de pericardio (raro; benignos o malignos); de los malignos el mesotelioma es el más común, casi siempre incurable y de los tumores secundarios se originan con mayor frecuencia en: pulmón, mama, melanoma, linfoma o leucemia. Pueden ser pequeños o grandes, con taponamiento subsecuente y su diagnóstico se basa en el análisis del líquido pericárdico sumado a la biopsia. La citología del líquido es positiva entre el 67-92% (baja detección para mesotelioma o linfoma). La inmunohistoquímica puede ayudar a diferenciarlos y, los marcadores tumorales en el líquido pericárdico no están recomendados de manera sistemática. El rendimiento diagnóstico de la biopsia por pericardioscopio tiene una sensibilidad reportada de hasta el 97% a diferencia de la biopsia "a ciegas" de hasta 65%. El tratamiento depende de la causa.

Prevención

La colchicina reduce a la mitad las recurrencias de pericarditis aguda (primer episodio y recurrencias) y es eficaz para prevenir del síndrome pospericardiotomía.

En la pericarditis de origen neoplásico, la prevención de las recurrencias se logra con la instilación intrapericárdica de agentes esclerosantes y citotóxicos.

Conclusiones

La pericarditis aguda debe ser un diagnóstico diferencial a tener en cuenta en pacientes que se presentan con dolor torácico, con el fin de realizar un tratamiento oportuno que reduzca las complicaciones a corto y mediano plazo. El acercamiento diagnóstico básicamente depende de la semiología del dolor y los hallazgos electrocardiográficos. A pesar de que la mayoría tienen manifestaciones aisladas al pericardio, algunas claves en la historia clínica pueden sugerir una condición subyacente así como su potencial asociación con miocarditis. Las formas recurrentes y crónicas deben abordarse de una manera diferente, buscando enfermedades sistémicas, tuberculosis o neoplasias subyacentes.

Lecturas recomendadas

1. Imazio M. Clinical presentation and diagnostic evaluation of acute pericarditis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 1, 2017).
2. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. 115401, Acute pericarditis; [updated 2016 Nov 20, cited place cited date here]; [about 18 screens]. Available from: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=115401>.
3. Adler Y, Charron P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2873-4.
4. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015 Oct 13;314(14):1498-506.
5. LeWinter MM. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2410-6.
6. Lange RA, Hillis D. Acute pericarditis. *N Engl Med*. 2004; 351: 2195-202.
7. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
8. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 29;68(21):2311-2328.

Exacerbación de la EPOC

Camilo Aristizábal García

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Juan Guillermo Gamboa

Especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor del departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

El objetivo del capítulo es resolver de forma práctica algunas de las preguntas que nos realizamos los clínicos al enfrentar pacientes con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el servicio de urgencias, y de esta manera aclarar cuáles son las conductas a tomar con base en la mejor evidencia.

1. ¿Cómo se define una exacerbación aguda de la EPOC (EA-EPOC)?

La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), define la EA-EPOC como “un evento agudo caracterizado por el empeoramiento de los síntomas respiratorios, que sobrepasa la variación del día a día y que lleva a cambios en la medicación”. Es un diagnóstico clínico y se define por un cambio agudo en uno o más de los siguientes síntomas: tos: incremento en su frecuencia o intensidad; esputo: aumento en su volumen y/o cambio en la coloración; y disnea: incremento en su intensidad.

Aunque no hay aceptación universal, se ha aplicado la clasificación de Anthonisen para clasificar las EA-EPOC de la siguiente forma: exacerbación tipo 1: incremento en la disnea, en el

volumen y purulencia del esputo. Exacerbación tipo 2: cuando solo dos de estos tres síntomas están presentes. Exacerbación tipo 3: la ocurrencia de uno de los tres síntomas.

2. ¿Cuáles son los factores de riesgo y las causas de la EA-EPOC?

A medida que empeora la limitación en el flujo aéreo (medido mediante el VEF1) aumenta el riesgo de exacerbaciones. Pero sin duda, el mejor predictor de exacerbación, a través de todos los estadios del GOLD, es la historia de exacerbaciones previas. Estudios observacionales han encontrado factores de riesgo adicionales como reflujo gastro-esofágico, envejecimiento, historia de exposición antibiótica, hipersecreción mucosa en vías aéreas, eosinofilia, hipertensión pulmonar y presencia de otras comorbilidades médicas. En nuestro medio, el inadecuado manejo de los pacientes con EPOC, es un factor de riesgo importante para exacerbaciones, los errores más comunes incluyen el empleo de inhaladores de acción corta como única medida terapéutica en pacientes con EPOC avanzado, la falta de vacunación contra neumococo e influenza y la no prescripción de rehabilitación pulmonar.

Aunque hasta en una tercera parte de los casos no se identifica la etiología, puede ser útil dividir las causas de la EA-EPOC en tres categorías: 1) infección de las vías respiratorias: viral, bacteriana o mixta. 2) Incremento en la inflamación de la vía aérea de origen no infeccioso, por ejemplo, por exposición a gases laborales o material particulado. 3) Patología alternativa que desestabiliza la EPOC, como tromboembolia pulmonar, falla cardíaca o neumotórax. Un estudio pos-mortem en pacientes con EA-EPOC fallecidos tempranamente (< 24h), encontró que las causas principales de muerte fueron falla cardíaca (37%), neumonía (28%), embolia pulmonar (21%) y EPOC (14%).

Las infecciones son el motivo de exacerbación en el 70% de los casos, la mitad de ellas son de origen bacteriano, siendo *Haemophilus influenzae* el germen más frecuente (13-50%), seguido de *Streptococcus pneumoniae* (7-26%), *Moraxella catarrhalis* (9-21%) y *Pseudomonas aeruginosa* (1-13%). Los agentes virales dan cuenta del 34% de las EA-EPOC, y aunque existen diferencias geográficas, en general, los principales agentes son picornavirus (17.3%), influenza (7.1%), virus sincitial respiratorio (5.3%) y coronavirus (3.1%).

Respecto a la etiología es importante destacar que: 1) es rara la morbilidad infecciosa por gérmenes atípicos, por lo que la terapéutica no debe dirigirse, en principio, contra estos gérmenes. 2) Por la colonización bacteriana usual de las vías aéreas inferiores (hasta 29% en EPOC estable), no se recomienda cultivo de esputo de entrada; éste debe limitarse a las EA-EPOC con sospecha de origen bacteriano y sin respuesta inicial a los antibióticos. 3) No está claro cuándo solicitar panel viral en la EA-EPOC, pero se puede considerar en pacientes con sospecha de infección por virus de la influenza, idealmente estudio con PCR.

3. ¿A qué paciente ofrecer manejo ambulatorio?

Se considera que más del 80% de las EA-EPOC pueden ser manejadas ambulatoriamente, en algunos casos con medidas iniciales tomadas en el servicio de urgencias. Aunque la guía GOLD sugiere un eventual manejo ambulatorio, no define criterios de pacientes susceptibles de esta opción.

El enfoque inicial es netamente clínico, e incluye realizar radiografía de tórax para buscar neumonía, neumotórax y otros diagnósticos diferenciales; pulso-oximetría o idealmente gases arteriales para determinar la gravedad y así definir la indicación de terapias avanzadas como la ventilación mecánica; y, para algunos, reactivantes de fase aguda que pueden ayudar a predecir la respuesta al tratamiento antibiótico.

En nuestro concepto pueden ser manejados ambulatoriamente, los que cumplan todas las siguientes:

- EPOC no grave (VEF-1 >50% o sin oxígeno suplementario ambulatorio).
- Ausencia de otras comorbilidades médicas.
- Exacerbación leve: no es precisa su definición en la literatura. Usualmente son pacientes hemodinámicamente estables, sin disnea en reposo, que no describen limitación de sus actividades cotidianas y que no exhiben incremento en las demandas usuales de O₂.
- Buen soporte social y fácil acceso a los servicios de salud.
- Sin ningún signo o síntoma de gravedad: uso de músculos accesorios, movimiento paradójico del tórax, cianosis, edemas periféricos, inestabilidad hemodinámica o alteración del estado de conciencia.

4. Esteroides, ¿cuándo se indican?

La guía GOLD recomienda en todo paciente con EA-EPOC el uso de prednisona oral (igual equivalencia glucocorticoide con prednisolona, PDN), 40 mg al día por 5 días, amparados en el estudio REDUCE publicado en *JAMA* en el año 2013; sin embargo, señalamos que algunos pacientes podrían beneficiarse de cursos más prolongados dependiendo de la gravedad y la respuesta al tratamiento. Su principal beneficio consiste en la reducción en los reingresos tempranos y en las fallas de tratamiento; además de acortar el tiempo de recuperación y brindar mejoría en otros parámetros (disnea, hipoxemia y valores de VEF1).

En relación a los esteroides inhalados, existen ensayos clínicos con budesonida inhalada que por medio de medidas surrogadas (mejoría en el VEF1) cumplen criterios de no inferioridad en comparación con la PDN. La guía GOLD señala que podría ser una alternativa a la PDN oral. Sin embargo debe considerarse que su efectividad ha sido medida en desenlaces surrogados y que sería más costoso, por lo que no recomendamos su uso en nuestro medio.

En el meta-análisis de Cochrane del 2014 realizado por Walters JA y colaboradores, no se encontró diferencias entre los esquemas de esteroide parenteral vs oral en términos de mortalidad, recaídas o fallas en el tratamiento; pero sí, se identificó una mayor tasa de eventos adversos con la administración parenteral, explicado por el mayor riesgo de hiperglicemia (OR 4.89; 95% IC 1.20 - 19.94). Por lo anterior, consideramos que mientras no haya contraindicación la elección debe ser esteroide oral. En los casos en que se requiera emplear la vía parenteral (ejemplo, pacientes en falla ventilatoria), sugerimos utilizar el esquema planteado por Alía y colaboradores: metilprednisolona 0.5 mg/kg cada 6 h IV por 72 horas, luego 0.5 mg/kg cada 12 h IV

del día 4 al 6, y finalmente 0.5 mg/kg/día del día 7 al 10.

5. ¿Cuáles son las opciones en broncodilatación?

Los broncodilatadores son el pilar de la terapia en la EA-EPOC y son de gran importancia para el control sintomático. En la primera línea se encuentran los agonistas B2 de corta acción (salbutamol), asociados a los anticolinérgicos de rápida acción (bromuro de ipratropio). Los inhaladores de acción prolongada como el salmeterol, formoterol, glicopirronio, tiotropio, en otros, no ofrecen ventaja alguna en la EA-EPOC, al menos demostrada en estudios clínicos; sin embargo, en aquellos pacientes que ya los recibían crónicamente, se puede considerar continuarlos. La guía GOLD, señala la importancia de iniciar la terapia de mantenimiento con los inhaladores de acción prolongada tan pronto sea posible antes del alta hospitalaria.

Las dosis óptimas de los broncodilatadores no han sido definidas en estudios clínicos. En el caso del salbutamol, se han descrito varios esquemas para el manejo de la EA-EPOC (varias de ellas extrapoladas de la indicación para asma):

- Nebulización: 2.5 mg cada 20 minutos por 3 dosis, luego 2.5 mg cada 1 a 4 horas. Nair et al, no demostró mayor beneficio espirométrico con dosis de 5 mg en EA-EPOC. De igual manera no hay datos clínicos sobre la nebulización continua pero extrapolado de asma la dosis sería de 10-15 mg/hora.
- Inhalador de dosis medida: 4 a 8 puffs cada 20 minutos hasta máximo 4 horas. Luego cada 1 a 4 horas a necesidad.

Para el bromuro de ipratropio las dosis usuales son:

- Nebulización: 0.5 mg (500 mcg) cada 20 minutos por 3 dosis, luego cada 4 a 8 horas.
- Inhalador de dosis medida: 8 puff cada 20 minutos a necesidad hasta máximo 3 horas. Luego 2 a 4 puff cada 4 a 8 horas.

6. Xantinas y sulfato de magnesio en EA-EPOC

No hay evidencia que soporte el uso de las metilxantinas en la EA-EPOC, además de que se asocian a una mayor tasa de eventos adversos, principalmente náuseas y vómito.

De igual forma, la nueva guía no hace mención del uso de sulfato de magnesio (SM) en EA-EPOC. Una revisión sistemática realizado por Shivanthan MC y colaboradores, identificó 4 RCT que evaluaron el uso de este medicamento, pero por la variabilidad de los desenlaces medidos no fue posible realizar un meta-análisis. Dos de los cuatro RCTs identificaron mejoría en medidas surrogadas como el flujo espiratorio pico, sin impacto en desenlaces clínicos como intubación, días de hospitalización o muerte. Más recientemente se publicaron otros 3 RCT: Mukerji (2015), Solooki (2014) y Cömert (2016). En el primero se demostró mejoría del VEF1, sin evidencia de impactos clínicos relevantes; en el último, evaluando SM inhalado más bromuro de ipratropio vs monoterapia con bromuro de ipratropio, se demostró mejoría en los puntajes de disnea.

Los resultados de los diferentes RCT son inconsistentes, y los que tienen hallazgos positivos son desenlaces surrogados, por lo que con la evidencia actual no podemos dar una recomendación para el uso de SM en EA-EPOC.

7. ¿Cuándo tratar con antibióticos, cuál usar y por cuánto tiempo?

La enorme heterogeneidad entre los diferentes estudios sobre antimicrobianos en EA-EPOC han hecho que el beneficio reconocido de éstos sea muy variable. Las revisiones sistemáticas realizadas por Ram y colaboradores (Cochrane) y Puhan y colaboradores, señalaron que el efecto benéfico de los antimicrobianos depende de la gravedad de la exacerbación, siendo los pacientes con EA-EPOC graves quienes presentan reducción en las tasas de mortalidad y de falla en la terapéutica, en contraste con las EA-EPOC leves a moderadas.

La evidencia soporta el uso de antibióticos en pacientes con sospecha de infección bacteriana. A la fecha, la purulencia en el esputo, descrita por Anthonisen en la década de los 80' del siglo pasado, sigue siendo el mejor predictor de sobreinfección bacteriana pues tiene una alta correlación con la presencia de bacterias en la vía respiratoria inferior durante las EA-EPOC. Como lo señala la guía GOLD, se indica su uso en:

- EA-EPOC con 3/3 síntomas cardinales o Anthonisen 1.
- EA-EPOC con 2/3 síntomas cardinales o Anthonisen 2, siendo uno de ellos purulencia en el esputo.
- EA-EPOC con soporte ventilatorio, invasivo o no invasivo.

Algunos estudios sugieren el empleo de antimicrobianos hasta en el 80% de los casos totales de EA-EPOC, mientras que la purulencia en el esputo solo es descrita entre el 39% al 64% de los casos, señalando sobreuso de los mismos.

En relación a la elección del tipo de antimicrobiano, no existe una clase consistentemente superior en la literatura; sin embargo, hay tres preguntas que impactan

la elección: 1) ¿El manejo será ambulatorio u hospitalario? 2) ¿Tiene factores de riesgo para desenlaces adversos? 3) ¿Tiene factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*?. La aproximación también dependerá de la microbiología local. Al respecto, exponemos el **algoritmo 1**, propuesto en MandZo, por las dificultades al acceso de amoxicilina/clavulanato (costosa y fuera del POS), usualmente reciben terapia con doxiciclina o un macrólido, independiente de la presencia de otros factores de riesgo. Por el contrario, el grupo de pacientes candidato a manejo intrahospitalario, usualmente recibe tratamiento con ampicilina/sulbactam, sin indicación de asociar un macrólido por lo explicado de la infrecuente etiología atípica en este contexto, en contraste con su uso adecuado en las neumonías adquiridas en la comunidad. En aquellos con factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*, si la evolución clínica no es satisfactoria, se cambia a piperacilina/tazobactam, o se usa desde el inicio en pacientes más graves (falla ventilatoria o sepsis) donde no hay tiempo de observar la evolución clínica.

De todas las opciones, queremos señalar que en nuestro medio las quinolonas respiratorias son agentes de segunda línea para el tratamiento contra *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que en lo posible debe limitarse su uso. Además, debe recordarse que el uso de fluoroquinolonas incrementa el riesgo de infección por *Clostridium difficile* y prolonga el QT (rasgo compartido con los macrólidos).

El tiempo de tratamiento recomendado por la guía GOLD es entre 5 a 10 días. Falagas y colaboradores realizaron un meta-análisis comparando 5-7 días de tratamiento vs más de 7 días, demostrando que los cursos de tratamiento cortos son tan efectivos como los largos (Algoritmo 1).

8. Criterios de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y de ventilación mecánica invasiva (VMI)

Indicaciones VMNI: al menos 1 de las siguientes:

- pH arterial ≤ 7.35 y/o PaCO₂ ≥ 45 mmHg
- Disnea grave con incremento en el trabajo respiratorio o fatiga ventilatoria: empleo de músculos accesorios, movimiento paradójico del abdomen o retracciones intercostales.

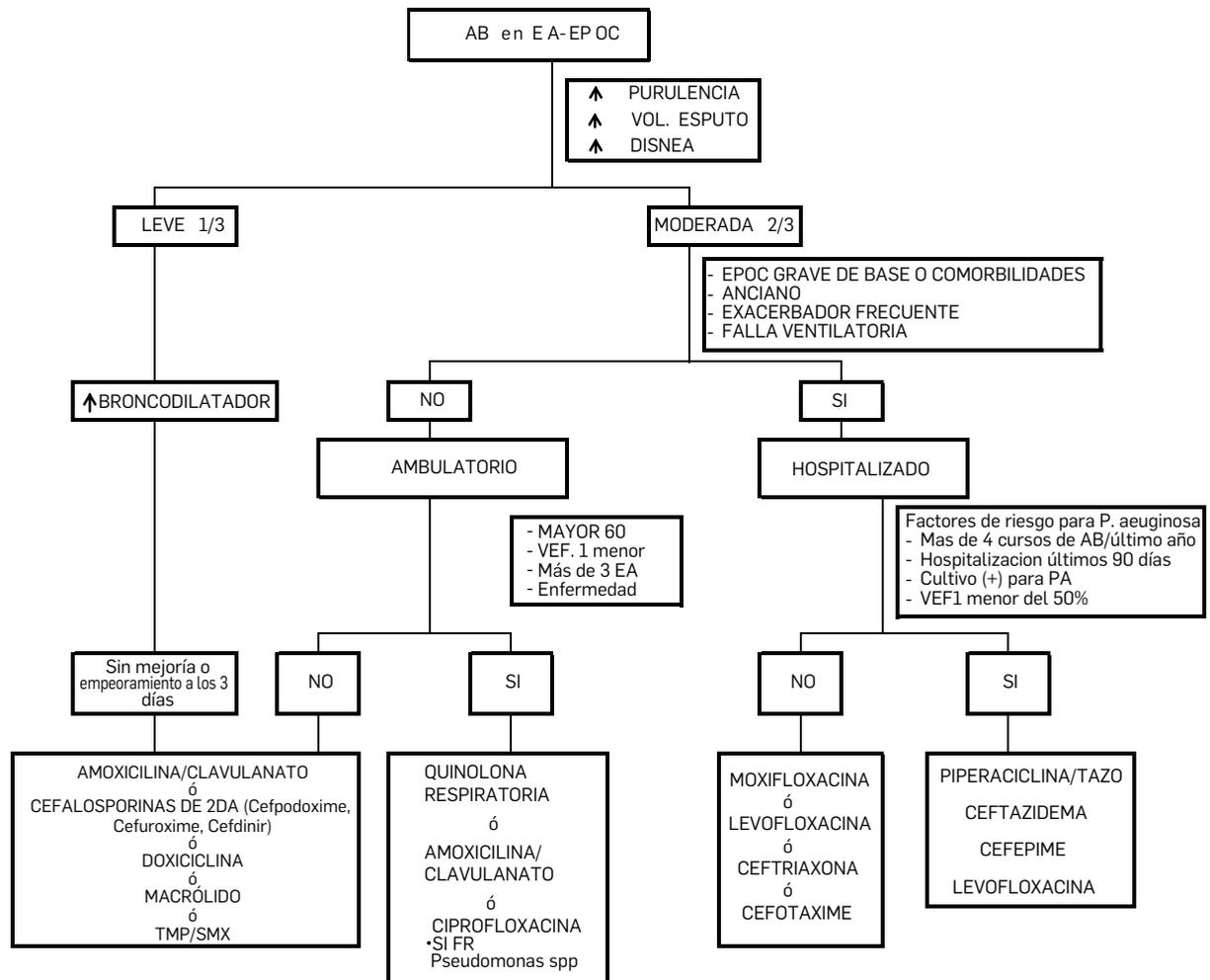
Aunque los parámetros óptimos no están definidos, una aproximación inicial razonable sería elegir un modo espontáneo, con una presión inspiratoria de 8 a 12 cm H₂O y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 3 a 5 cm H₂O. Ajustes posteriores se harán a necesidad para favorecer el control de la disnea y el acoplamiento con la VMNI.

Indicaciones VMI

- Falla, intolerancia o contraindicación a la VMNI
- Paro cardiorrespiratorio
- Inminencia de paro respiratorio (apneas o gasping)
- Disminución del estado de alerta o inquietud motora
- Incapacidad para proteger la vía aérea (broncoaspiración o incapacidad para manejar las secreciones respiratorias)
- Bradicardia menor a 50 lpm y disminución del estado de alerta
- Inestabilidad hemodinámica
- Arritmias ventriculares graves

La decisión de trasladar el paciente a unidad de cuidado intensivo debe tomarse teniendo en consideración la clase funcional, la gravedad de la enfermedad y el pronóstico del paciente. En

Algoritmo 1. Adaptado de Mandell's Infectious diseases. Chapter: 67.



AB: antibiótico

relación a los parámetros ventilatorios iniciales se sugiere iniciar con un modo asistido, volumen corriente de 6-8 mL/kg, relación inspiración/expiración de 1:4 - 1:5, PEEP 5 cm H₂O, frecuencia respiratoria 8-10 rpm y flujo inspiratorio de 80-100mL/min.

dilatadores de acción prolongada y la terapia de rehabilitación pulmonar. Aunque hay alguna evidencia que puede soportar el uso de antibiótico profiláctico (macrólidos, doxiciclina, etc), sugerimos dejar esta intervención a grupos de expertos.

9. ¿Prevención?

La prevención requiere un manejo óptimo de la EPOC estable. Es muy importante el cese del tabaquismo, la vacunación contra influenza y neumococo, el inicio oportuno de los bronco-

Conclusión

La exacerbación de la EPOC es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de urgencias, una vez diagnosticada debe definirse una causa precipitante, determinar si hay sobreinfección bacteriana y proceder con el tratamiento que a la fecha está basado en el aumento de la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta, esteroide sistémico por 5 días, tratamiento antibiótico cuando procede y definir la indicación de soporte ventilatorio.

Lecturas recomendadas

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://www.goldcopd.org> (Consultado en Diciembre 08, 2016).
2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128.
3. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2355.
4. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010; 15:536.
5. Soler N, Agusti C, Angrill J, Puig De la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:29-35.
6. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136:376.
7. Walters, J.A., D.J. Tan, C.J. White, P.G. Gibson, R. Wood-Baker, and E.H. Walters. 2014. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001288.
8. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, Moss M, Vandivier RW. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1052-64.
9. Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 128:48.
10. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 327 (2003), pp. 643.
11. Shivanthan MC, Rajapakse S. Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomised trials. *Ann Thorac Med* 2014;9:77-80.
12. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007;8:30.
13. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004403.
14. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaïou DK, et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:442.

Neumonía grave

Viviana Marcela Muñoz Cortés

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

¿Qué es neumonía?

La neumonía es el proceso inflamatorio del parénquima pulmonar, causado por diversas especies de bacterias, virus, hongos o parásitos que afectan la porción distal del tracto respiratorio (bronquiolos y alvéolos), y cuya expresión final es la alteración del intercambio gaseoso, la liberación de citoquinas y de mediadores inflamatorios. Todo esto se traduce en un complejo de síntomas y signos de compromiso del tracto respiratorio inferior, respuesta inflamatoria sistémica y evidencia de dicho compromiso en la radiografía del tórax.

Definiciones:

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): es aquella que se da en pacientes que no se encuentran hospitalizados o en aquellos hospitalizados en quienes los síntomas y signos ocurren en las primeras 48 horas luego de su ingreso.

Neumonía nosocomial: es aquella que se presenta 48 horas después de que el paciente ha ingresado al hospital.

Neumonía asociada al cuidado de la salud: se presenta en residentes de hogares geriátricos, de cuidado crónico, o en quienes están en tra-

tamiento ambulatorio en contacto frecuente con instituciones prestadoras de salud.

¿Por qué es importante?

La neumonía es una enfermedad común y potencialmente grave, con una incidencia mundial de 1 a 11 casos por 1000 habitantes/año, de los cuales del 10-30% requieren manejo en Unidad de Cuidados Intensivos y estos son los que se denominan neumonía grave. Se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables, particularmente en pacientes adultos mayores y en aquellos con comorbilidades significativas. Es la primera causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo, con una tasa de mortalidad hasta del 50% en los pacientes con el espectro grave de la enfermedad. En Colombia no hay un sistema adecuado de vigilancia epidemiológica que permita saber con exactitud la magnitud del problema.

¿El paciente tiene neumonía?

El diagnóstico de neumonía se establece por los datos de una adecuada historia clínica, examen físico y estudio radiológico.

Si el paciente tiene síntomas de infección respiratoria aguda (fiebre, malestar general con tos o expectoración) se debe examinar la presencia de taquicardia (>100 por minuto), taquipnea (>20 por minuto), temperatura oral mayor a 38°C, y anormalidades a la auscultación del tórax (disminución de murmullo vesicular, crépitos o egofonía), si estos hallazgos no están la probabilidad de que el paciente tenga neumonía es muy baja y no se recomienda realizar otros exámenes. Si por el contrario, el paciente tiene alguno de estos, se debe realizar una radiografía de tórax para descartar consolidación neumónica.

El diagnóstico de neumonía se basa en los siguientes criterios:

1. Signos y síntomas de infección respiratoria aguda baja: tos con expectoración purulenta, disnea, dolor pleurítico y algún signo de consolidación (pulmonar) al examen físico.
2. Signos y síntomas sistémicos: fiebre, taquicardia, taquipnea, diaforesis, escalofríos, mialgias generalizadas y confusión.
3. Hallazgos en la radiografía de tórax: infiltrados, alveolares o intersticiales segmentarios en uno o más lóbulos que no estaban previamente. Se debe tener en cuenta que hay pacientes que pueden tener inicialmente una radiografía de tórax normal: pacientes deshidratados, ancianos o inmunosuprimidos, por lo que en ellos se debe repetir estudio radiológico en 24- 48 horas si la sospecha clínica persiste.

Recordar que los adultos mayores pueden debutar con síntomas atípicos como confusión y delirium como único síntoma.

¿Qué tan grave está el paciente y dónde debo tratarlo?

Antes de seleccionar un tratamiento adecuado es esencial definir si el paciente puede ser tratado de forma ambulatoria, si requiere hospitalización en sala general o si necesita unidad de cuidados intensivos (UCI), y para saber esto, es necesario conocer la gravedad del cuadro clínico.

En términos generales, para definir qué tan peligrosa es la neumonía en el paciente, es necesario conocer: la capacidad para mantener la ingesta oral, la probabilidad de cumplimiento del tratamiento antibiótico, la historia de abuso de sustancias, enfermedad mental o deterioro cognitivo y finalmente, la situación social y el estado funcional del paciente.

Se han desarrollado reglas de predicción para ayudar en la decisión del lugar de la atención. Las dos reglas de predicción más comúnmente usadas son el Índice de Gravedad de la neumonía (PSI) y el CURB-65. En 2006 se validó CRB-65, (sin necesidad del BUN) sin perder capacidad discriminativa y permitiendo su uso en cualquier nivel de atención.

El CURB-65 utiliza cinco variables pronósticas:

- **C**onfusión: calificación menor a 8 en el test mental abreviado. (Tabla 1).
- **U**rea: BUN >19.
- **R**espiración: Frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto.
- **B**: presión arterial (**B**lood pressure) sistólica <90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg.
- Edad ≥ **65** años.

Por cada una de las variables que esten presentes se suma un punto, así, la calificación más baja es cero y la más alta es cinco. La mortalidad

es proporcional a la calificación obtenida. La puntuación total se clasifica en 3 grupos: I, II, III.

Puntuación de 0-1: Grupo I: Tratamiento ambulatorio.

Puntuación de 2: Grupo II: Tratamiento hospitalario.

Puntuación de 3, 4 y 5: Grupo III: Neumonía grave: Hospitalizar en UCI.

Tabla 1. | **Test mental abreviado**

Preguntas	Puntuación Correcta	Incorrecta
Edad	1	0
Fecha de nacimiento	1	0
Tiempo (hora, día, noche)	1	0
Año	1	0
Nombre del hospital	1	0
Reconocimiento de 2 personas	1	0
Recordar direcciones	1	0
Nombres de personajes de actualidad	1	0
Fecha de acontecimientos históricos	1	0
Contar números hacia atrás	1	0
Puntaje total	1	0

El otro sistema de predicción de gravedad es el PSI. Aunque ha sido más estudiado y es el más completo y validado, requiere una evaluación compleja. En este score la edad y la presencia de enfermedades concomitantes tiene más peso diagnóstico. No tiene diferencias significativas con el CURB-65 para definir sitio de tratamiento y mortalidad.

Tabla 2 | **PSI (Pneumonia Severity Index).**

Características	Puntos
Factores demográficos	
Edad	Edad en años
Hombre	0
Mujer	-10
Residente en albergue	+10
Enfermedades coexistentes	
Neoplasia	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia cardíaca congestiva	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal	+10
Hallazgos al examen físico	
Alteración del estado mental	+20
Frecuencia respiratoria >30 por minuto	+20
Presión arterial sistólica <90 mmHg	+20
Temperatura <35°C o >40°C	+15
Pulso > 125 por minuto	+10
Hallazgos radiográficos y de laboratorio	
pH arterial <7.35	+30
BUN>30	+20
Sodio<130	+20
Glucosa>250	+10
Hematocrito<30%	+10
PaO ₂ <60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

La clasificación de riesgo PSI se correlaciona directamente con la tasa de mortalidad y según esta se define el lugar de tratamiento. (Tabla3).

Las escalas PSI y CURB- 65, están diseñadas para reconocer aquellos casos cuyo manejo se puede hacer sin peligro fuera del hospital, pero no son buenas para predecir la probabilidad de que se necesite tratamiento en la UCI. Por esta razón, la guía Colombiana de neumonía recomienda utilizar la escala CURB-65 o CRB-65 para definir la hospitalización en salas generales o el manejo ambulatorio y los criterios ATS/IDSA 2007 para definir el ingreso en la UCI:

Tabla 3. I **Estratificación de riesgo**

Riesgo	Clase	Puntaje	Mortalidad (%)	Lugar de tratamiento
Bajo	I		0,1	Ambulatorio
Bajo	II	<70	0,6	Ambulatorio
Bajo	III	71 a 90	0,9 - 2,8	Observación u Hospitalización
Moderado	IV	91 a 130	9,3	Hospitalización
Alto	V	>130	27,0	Hospitalización

Puntaje total = edad + puntaje obtenido

- 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 PaO₂/FiO₂ ≤ 250.
 - c) Infiltrados multilobares.
 - d) Presencia de confusión/desorientación
 - e) BUN ≥ 20 mg/dl.
 - f) Leucopenia (Leucocitos <4000)
 - g) Trombocitopenia (<100.000)
 - h) Hipotermia (Temperatura <36°C)
 - i) Hipotensión arterial que requiera perfusión de líquidos.
- La presencia de un criterio mayor o de 3 criterios menores (de 9 descritos) define la neumonía grave y obliga a la internación del paciente en la UCI.
- Luego de determinarse que el paciente tiene neumonía grave que necesita tratamiento intrahospitalario y en la UCI, se deben realizar los exámenes pertinentes y comenzar el manejo adecuado. A continuación se enumeran los paraclínicos que deben realizarse al paciente con neumonía grave:
1. Exámenes de laboratorio para evaluar la disfunción orgánica: hemoleucograma (HLG), BUN, creatinina, glucemia, TP, TPT, gases arteriales, bilirrubina total y directa, lactato, gases venosos centrales para orientar la reanimación guiada por metas.
 2. Tinción de gram y cultivo de esputo con pruebas de sensibilidad.
 3. Baciloscopias seriadas de esputo (#3)
 4. Estudio de esputo o de secreciones respiratorias para virus.
 5. Hemocultivos (dos frascos, con 20 ml de sangre en cada uno), deben ser tomados en sitios diferentes debido al mayor rendimiento y posibilidad de encontrar patógenos que no están cubiertos por la terapia antibiótica empírica.
 6. Estudio del derrame pleural cuando sea significativo: >1 cm en proyección en decúbito lateral con rayo horizontal y más de 5 cm en proyección lateral de pie. Con estudios citológicos y microbiológicos.
 7. Fibrobroncoscopia, aspiración o lavado broncoalveolar: en el paciente con ventilación mecánica asistida, para tomar muestras de vía aérea inferior con cultivos cuantitativos.
 8. Antígeno urinario para *Legionella pneumophila*, implica la posibilidad de una fuente ambiental a la que pueden estar expuestos otros individuos susceptibles.
 9. Antígeno urinario para *S. pneumoniae*.

¿Cómo debo tratar el paciente con neumonía grave?

El tratamiento se basa en medidas generales y antibioticoterapia.

1. Medidas generales:

- A. Reanimación protocolizada con metas de sepsis:
 - Presión venosa central (PVC) de 8-12 mmHg.
 - Presión arterial media (PAM): >65 mmHg.
 - Diuresis 0.5 cc/kg/hora.
 - Saturación venosa de O₂ > 70%.
- B. Oxígeno para saturación >90% o intubación orotraqueal inmediata si hay hipoxemia grave (presión arterial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado [PaO₂ /FiO₂ <150) o se evidencia inminencia de falla ventilatoria (frecuencia respiratoria mayor de 30, uso de músculos accesorios, a pesar de requerimiento de alta FIO₂).
- C. Profilaxis para enfermedad tromboembólica.
- D. Manejo adecuado de las comorbilidades.

2. Antibióticos:

Identificar el microorganismo implicado en general es difícil y en casos de neumonía grave siempre debe tratar de aislarse, sin embargo, los estudios microbiológicos tardan días y el tratamiento antibiótico debe iniciarse en menos de 1 hora, previa toma de cultivos (siempre que sea posible). Por esta razón es necesario considerar la etiología más probable y se debe tener en cuenta lo siguiente:

- A. El neumococo sigue siendo el microorganismo más frecuente y por ello el régimen de antibiótico debe incluir siempre un betalactámico.
- B. En pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad se recomienda el uso de terapia combinada de un betalactámico (de elección ampicilina/sulbactam) con claritromicina y además oseltamivir.
- C. Los pacientes con NAC grave son más propensos a ser infectados con patógenos distintos a *S. pneumoniae*, incluyendo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y otros bacilos gramnegativos, por lo que el tratamiento empírico debe ser combinado y guiado según la presencia de factores de riesgo y comorbilidades.

Los principales factores de riesgo para dichos microorganismos son:

**Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas: ser mayor de 65 años, haber recibido betalactámicos en días previos, tener enfermedades concomitantes y/o estado de inmunosupresión (más de 10 mg /día de prednisolona).

*Gram negativos: residencia en hogar geriátrico, presencia de comorbilidades, broncoaspiración, hospitalización previa, el uso reciente de antimicrobianos y el antecedente de enfermedades pulmonares.

**P. aeruginosa*: presencia de enfermedades pulmonares estructurales (ej. bronquiectasias, EPOC), alcoholismo, hospitalización previa, antibióticos previos por 7 días o más y malnutrición.

**Legionella pneumophila*: es transmitida por el agua, suele encontrarse en lagos, ríos, arroyos, aguas termales y otros sistemas hídricos. Se consideran en riesgo los jóvenes, fumadores,

pacientes con neumonía grave, que hayan tenido estada en hotel o viajes en cruceros 2 semanas antes de los síntomas.

*SAMR (*S. aureus* meticilino resistente): uso de drogas IV, dispositivos intravasculares, ERC en hemodiálisis, absceso pulmonar, infección en piel grave, neumonía multilobar. Aunque la infección es una causa infrecuente de neumonía, se asocia con una condición grave de rápida progresión, con presencia de cavitaciones y falla multiorgánica.

Recomendaciones:

1. Presencia de factores de riesgo para bacterias gram negativas: Se aconseja el uso de piperacilina-tazobactam 4.5 gr iv cada 6 horas o cefepime 2 gr iv cada 8 horas.
2. Riesgo para infección por *P. aeruginosa*: piperacilina tazobactam 4.5 gr iv cada 6 horas.
3. *Legionella pneumophila*/atípicos: claritromicina 500 mg iv cada 12 horas (en neumonía grave siempre se debe cubrir *Legionella* y atípicos).
4. SAMR: vancomicina 1 gr iv cada 12 horas o linezolid (si hay contraindicación para vancomicina, no usar como monoterapia en bacteriemia) 600 mg iv cada 12 horas.
5. *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas: ceftriaxona 2 gr iv al día.
6. Neumonía grave siempre debe recibir oseltamivir 75 mg vo cada 12 horas, por el virus de la influenza.

Otras consideraciones:

- No se recomienda el uso de fluoroquinolonas porque son muy importantes en el tratamiento de la infección por *M.tuberculosis* multidrogoresistente, y podría inducir cepas resistentes. Podría usarse si hay alergia a las penicilinas.
- Como alternativa a la ampicilina-sulbactam, se recomienda la cefuroxima.
- No se recomienda el uso de tigeciclina en la neumonía adquirida en comunidad.
- El uso de ceftriaxona queda limitado solamente a los pacientes en los que se sospecha resistencia a la penicilina; en estos casos también se debe asociar con claritromicina 500 mg cada 12 horas.
- Cuando existe evidencia de uso previo de antibióticos posibles inductores de betalactamasas de espectro extendido, (como las cefalosporinas de segunda o tercera generación) se recomienda el uso de meropenem o imipenem.

¿Cuándo cambio el antibiótico de intravenoso a vía oral?

El paciente debe estar hemodinámicamente estable, con temperatura < 37,8 °C, frecuencia cardíaca < 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria < 24 por minuto, presión arterial sistólica > 90 mmHg durante más de 8 horas sin vasopresores, ausencia de embolia séptica o de diseminación hematogena de la enfermedad, enfermedades concomitantes estabilizadas, que no haya evidencia de compromiso cognitivo ni mental y que exista la capacidad para la ingestión oral adecuada.

En cuanto al tiempo de tratamiento depende de la estabilidad clínica del paciente y el microorganismo aislado. Así por microorganismos atípicos 10-14 días y SAMR 21 días.

Terapia adyuvante

El uso de esteroides se ha debatido, especialmente en el desenlace de la mortalidad, en algunos meta-análisis se ha reportado una reducción de la duración de la estancia hospitalaria en promedio de 1.21 días con el uso de corticoesteroides, reducción de la mortalidad en el 3% y disminución de la ventilación mecánica 5%. Un estudio multicéntrico controlado de asignación aleatoria mostró menor tiempo para alcanzar la estabilidad clínica en pacientes con neumonía que reciben prednisona oral (50 mg al día durante 7 días) en relación con el grupo placebo (3.0 días vs 4.4 días).

En resumen, aunque los corticosteroides se han asociado con mejor supervivencia en el subgrupo de pacientes con infecciones graves adquiridas en la comunidad, no hay resultados concluyentes porque los ensayos incluidos en los meta-análisis son pequeños, tienen alta heterogeneidad y datos insuficientes para evaluar la mortalidad, además no hay información disponible para elegir el mejor tipo de esteroide, dosis y tiempo de uso, por lo que las guías en el momento, sólo los recomiendan cuando hay insuficiencia adrenal concomitante evidenciada por niveles de cortisol bajos.

Otra terapia adyuvante que algunos investigadores han propuesto son las estatinas debido a su efecto antiinflamatorio y capacidad de reducir eventos cardiovasculares, pero sus efectos son controvertidos y no hay recomendaciones al respecto.

Conclusión

La neumonía sigue siendo la primera causa de sepsis a nivel mundial y es la infección con mayor mortalidad, por tanto, reconocer los signos de alarma permite identificar adecuadamente aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de muerte y que requieren manejo avanzado y rápido, para iniciar racional y oportunamente los antibióticos, individualizando la selección según los factores de riesgo y las comorbilidades. Adicionalmente se debe recordar que el paciente con neumonía grave necesita estar en una unidad de cuidados intensivos donde se pueda monitorizar la reanimación guiada por metas y ajustar tratamiento según su evolución y los hallazgos microbiológicos.

Lecturas recomendadas

1. Community-acquired pneumonia. Elena Prina, et al. Lancet. August 13, 2015.
2. Defining Severe Pneumonia. Samuel M. Brown, et al. Clin Chest Med. 2011 September ;32(3): 469–479.
3. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Andre C. Kalil. Et al. Clinical Infectious Diseases 2016:63.
4. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. Infectio. 2013;17.
5. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect Dis. 2007; 44: S27-72.
6. Fine MJ, Auble T, Yealy DM, et al . A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.
7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R , et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003 ; 58 : 377 – 82.
8. Reed A.C. Siemieniuk, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community Acquired Pneumonia. A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. Vol. 163 No. 7 • 6 October 2015.
9. Cheng M, Pan ZY, Yang J, Gao YD. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Respir Care 2014; 59: 557–63.
10. Khan AR, Riaz M, Bin Abdulhak AA, et al. The role of statins in prevention and treatment of community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Plos One 2013; 8: e52929.

Hipotiroidismo

Andrés Felipe Cardona Arias

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Juliana Castaño Rendón

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Alejandro Román-González

Endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente de Cátedra, Universidad de Antioquia

Caso clínico

Mujer, 28 años, sin antecedentes de importancia, cuadro clínico de 8 meses de evolución consistente en somnolencia excesiva, cansancio, astenia, adinamia, caída del cabello, uñas quebradizas, calambres musculares frecuentes, constipación, aumento subjetivo de peso, anhedonia y mareo. A la revisión por sistemas refiere que tiene ciclos menstruales irregulares desde hace 2 años, con dismenorrea moderada, no planifica. Al examen físico con signos vitales normales, peso: 55 kg, talla: 1.57 m, pérdida de la cola de las cejas, bocio grado I, piel delgada y seca, lentificación de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos aquilianos, resto del examen físico normal. Trae paraclínicos con: Hemoglobina: 11.2 g/dL, hematocrito: 34%, volumen corpuscular medio: 115 fL, hemoglobina corpuscular media: 28.3 pg, leucocitos: 8.800 células, TSH: 46.2 mUI/L (0.4-4), T4L: 0.2 ng/dL (0.7 – 1.6), prolactina: 69 ng/mL (2 – 29), ferritina: 110 ng/mL (12 – 150), vitamina B12: 94 pg/mL (200 – 900), función renal y hepática normal. ¿Cómo debe enfocarse este caso?

Introducción

El hipotiroidismo es una patología muy frecuente y más del 90% de las causas corresponden a fallo primario de la glándula tiroidea. Al igual que la mayoría de enfermedades endocrinas y autoinmunes, es mucho más frecuente en mujeres jóvenes, se presenta con sintomatología inespecífica, su diagnóstico es sencillo de realizar y el tratamiento mejora los síntomas y la calidad de vida de manera radical. El obje-

tivo de este capítulo es dar un enfoque general del hipotiroidismo en el adulto, su diagnóstico y pautas para un adecuado tratamiento.

Definición

La glándula tiroidea, en personas sanas, secreta diariamente alrededor de 94 a 110 mcg de T4 y 10 a 22 mcg de T3, siempre y cuando se garantice una adecuada ingesta de yodo. Todo

esto bajo el estricto control de la TSH y la TRH por medio de retroalimentación negativa (si hay concentraciones altas de T4 y T3) o positiva (si hay concentraciones bajas de T4 y T3). Las hormonas tiroideas regulan principalmente el metabolismo de los órganos por diferentes vías de señalización que escapan al objetivo de esta revisión.

El hipotiroidismo es la manifestación de la síntesis insuficiente de hormona tiroidea. Puede deberse a un defecto directo en la maquinaria glandular tiroidea (primario), problemas en la secreción de TSH por la glándula hipófisis (secundario) o por afectación hipotalámica que disminuye la liberación de TRH (terciario). Cabe resaltar que el hipotiroidismo es una definición bioquímica y siempre debe ser confirmada con la determinación de las hormonas circulantes en sangre periférica.

Epidemiología

Se desconoce la frecuencia de esta entidad en Colombia, diferentes expertos locales consideran que puede estar en alrededor del 4 al 7% de la población. El *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, en población residente en Estados Unidos (nativos, negros, blancos, mexicanos), reunió los datos de más de 17.000 pacientes donde fueron analizadas las concentraciones de TSH, T4t, antiTPO y anticuerpos anti tiroglobulina (AntiTg) encontrándose una prevalencia del hipotiroidismo en 4.6% de la población (0.3% clínico y 4.3% subclínico). Además se describió la positividad de los antiTPO y los antiTg en alrededor del 10% de la población, siendo más común en mujeres blancas. Solo los antiTPO se asociaron tanto al desarrollo de hipo como de hipertiroidismo, por lo que debe tenerse en cuenta que aunque este marcador está presente en casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmune, no

es completamente específico de esta patología. La edad es un factor fundamental, ya que se ha descrito que las concentraciones de TSH aumentan directamente con esta, sin que exista evidencia de enfermedad, por lo que se debe siempre contextualizar cada paciente. Estudios epidemiológicos han encontrado que pacientes >80 años podrían tener concentraciones de TSH cercanas a 7 mUI/L sin que esto sea reflejo de alguna enfermedad.

La relación mujer a hombre es de 4-10 a 1 respectivamente, con una edad de presentación entre la tercera y la sexta década de la vida, aumentando su prevalencia e incidencia con la edad, principalmente en pacientes con antecedentes de importancia como: familiares con hipotiroidismo, raza blanca, enfermedades autoinmunes, exposición a yodo radioactivo, cirugía tiroidea, irradiación de cabeza y cuello y el uso de medicamentos como el carbonato de litio y la amiodarona.

Etiología

La principal causa de hipotiroidismo en el mundo es la deficiencia de yodo, en especial en regiones apartadas y montañosas. En los países industrializados y en las regiones con adecuado suministro de yodo como Colombia, la tiroiditis autoinmune crónica es la etiología más común (90-95%). Otras causas de hipotiroidismo están enumeradas en la tabla 2.

La tiroiditis de *Hashimoto* o tiroiditis autoinmune crónica fue descrita en 1912 en pacientes con bocio en los que se evidenciaba un infiltrado linfocitario importante en la patología, siendo este último hallazgo el marcador patognomónico de esta afectación junto con la destrucción folicular y la hiperplasia segmentaria. No se sabe a ciencia cierta porque se desarrollan los diferentes anticuerpos contra

componentes estructurales de la tiroides, siendo los más importantes los antiTPO. Su curso es generalmente indolente debido a la pérdida gradual de la función tiroidea en el tiempo, por lo que pueden pasar meses o incluso años hasta que se den las manifestaciones clínicas. Hasta el 15% de los pacientes pueden experimentar síntomas de tirotoxicosis en etapas tempranas de la enfermedad, conocida como Hashitoxicosis, entidad que resuelve de manera espontánea y es seguida por una etapa de hipotiroidismo que puede ser transitoria o más comúnmente definitiva.

La tiroidectomía, tanto parcial o total, debida a cáncer de tiroides, bocios compresivos u otras etiologías, junto con la utilización de yodo radioactivo para hipertiroidismo, dan cuenta de la segunda causa de hipotiroidismo, siendo también más común en las mujeres.

Manifestaciones clínicas

La sintomatología en este escenario clínico es bastante inespecífica y depende principalmente del enlentecimiento generalizado del metabolismo corporal y la velocidad de instauración

del déficit hormonal. Es así, como en pacientes posttiroidectomía pueden manifestar síntomas en pocos días posteriores al procedimiento, siendo pobremente tolerados; en cambio en los pacientes con etiología autoinmune primaria, los síntomas comienzan a aparecer cuando se ha perdido la gran mayoría del parénquima tiroideo, lo cual puede ocurrir en el transcurso de meses e incluso años.

Los principales síntomas relatados por los pacientes hipotiroideos se dividen según el sistema afectado así:

- **Neurológico:** bradipsiquia, bradilalia, ataxia, falta de concentración, alteraciones en la memoria reciente, somnolencia diurna, visión borrosa.
- **Piel y mucosas:** palidez, resequedad, cabello quebradizo y delgado, uñas frágiles, mixedema generalizado (en estadios avanzados).
- **Cuello:** bocio difuso, doloroso (Tiroiditis de *De Quervain*), disfagia, disfonía con voz gruesa, globus faríngeo.

Tabla 1. | **Causas de hipotiroidismo**

Primario	Secundario / Terciario
Deficiencia de Yodo	Cirugía hipofisiaria
Tiroiditis autoinmune (<i>Hashimoto, de Quervain, postparto</i>)	Adenoma hipofisiario
Tiroidectomía parcial o total	Apoplejía hipofisiaria
Exposición a yodo radioactivo	Síndrome de <i>Sheehan</i>
Irradiación a cabeza y cuello	Hipofisitis autoinmune
Medicamentos: litio, amiodarona, rivabirina, interferones, inhibidores de tirosina quinasa	Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis X
Trauma directo	Infecciones: tuberculosis, mucormicosis, sífilis

- **Cardiopulmonar:** bradicardia, disnea, intolerancia al ejercicio, empeoramiento de síntomas de falla cardíaca o anginosos.
- **Gastrointestinal:** constipación, disgeusia, distensión abdominal, aumento de peso leve (no es usual que el hipotiroidismo lleve a estadios avanzados de obesidad aunque puede presentarse como comorbilidad de esta patología).
- **Reproductivo:** disfunción eréctil, disminución de la libido, alteraciones menstruales, infertilidad.
- **Osteomuscular:** Debilidad muscular de predominio proximal, mialgias, artralgias, calambres y en casos más raros pueden inclusive encontrarse síndromes de atrapamiento como túnel del carpo (por depósito de glucosaminoglucanos en el mixedema), dedos en gatillo o alteraciones como contractura de *Dupuytren*.
- **Psiquiátricos:** depresión, labilidad emocional, trastorno mental orgánico (en estadios avanzados).

Los hallazgos al examen físico también son bastante inespecíficos, pero la conjunción de estos en el contexto clínico adecuado, aumenta la sospecha clínica de hipotiroidismo como son: bocio difuso o nodular, palidez o ictericia, xerodermia, macroglosia, facies abotagadas, voz ronca, relajación retardada de los reflejos osteotendinosos (especialmente el aquiliano, más específico). En hipotiroidismo grave se puede presentar derrame pericárdico, ascitis, hipotermia, estupor o coma.

Alteraciones bioquímicas

En la tabla 2 se muestra como son los diferentes perfiles hormonales tiroideos según sea el sitio de afectación.

Siempre hay que estar muy atentos a las unidades en las cuales se están reportando las concentraciones hormonales, junto con sus respectivos valores de referencia ya que estos varían dependiendo de cada laboratorio y de las técnicas usadas para su determinación. Además hay que tener en cuenta que se está reportando, ya que no es igualmente interpretable la

Tabla 2. | **Perfiles hormonales en hipotiroidismo.**

Hipotiroidismo/Hormona	TSH	T4L	T3t	AntiTPO
Primario	Elevada	Disminuida	Normal o disminuida	Positivos (según etiología)
Secundario	Normal o disminuida	Disminuida	Normal o disminuida	Negativos
Terciario*	Normal o disminuida	Disminuida	Normal o disminuida	Negativos
Subclínico	Elevada en diferentes rangos	Normal	Normal	Desde débil hasta marcadamente positivos

TSH: Thyroid Stimulating Hormone, T4L: Tiroxina libre, T3t: Tironina total, AntiTPO: Anticuerpos antiperoxidasa o antimicrosomales.

*Para diferenciar entre hipotiroidismo secundario y terciario debe realizarse una buena historia clínica, en ocasiones estudios imagenológicos y medición de TRH: *thyrotropin-releasing hormone*, que no esta ampliamente disponible y no es costo efectiva.

medición de T4L que de tiroxina total (T4t), esta última refleja la cantidad tanto de tiroxina unida a su globulina transportadora como la libre y puede estar falsamente aumentada en condiciones que predispongan al aumento de dicha globulina como el embarazo o el consumo de anticonceptivos (por efecto de los estrógenos).

El tamizaje en pacientes sintomáticos siempre debe hacerse con la medición de la TSH en sangre, si esta es alta, debe repetirse la medición junto con T4L en un plazo de 3 a 6 semanas. No hay un consenso sobre la tamización universal, la Asociación Americana de Tiroides (ATA por sus siglas en inglés) considera que debe realizarse después de los 35 años y posteriormente cada 5 años con concentraciones de TSH, pero esta práctica no es ampliamente aceptada. Otras organizaciones proponen edades más tardías, considerar factores de riesgo o incluso algunas están en contra de la tamización en personas asintomáticas.

En términos generales, la mayoría de los laboratorios locales confiables tienen mediciones de TSH de tercera generación cuyas concentraciones normales están en 0.4 a 4 mUI/L. Las concentraciones de T4L están entre 0.7 a 1.6 ng/dL. De rutina no es necesaria la medición de T3t, esta se reserva para algunos casos de duda diagnóstica, coma mixedematoso o para orientar a otras etiologías como el síndrome del eutiroides enfermo.

La medición de antiTPO se debe realizar en todo paciente en quien se documente hipotiroidismo ya que su presencia en títulos altos orienta casi sin lugar a dudas a patología primaria, aunque su ausencia no la descarta debido a que hay otros anticuerpos que no se miden de rutina y pudieran encontrarse en un porcentaje bajo de pacientes.

El hipotiroidismo primario se asocia en buena proporción de pacientes a otras patologías autoinmunes como lo es la anemia perniciosa (10%), enfermedad celiaca (5%), enfermedades endocrinas (diabetes tipo 1, enfermedad de Addison) u otras enfermedades reumatológicas (3-10%).

Otros hallazgos paraclínicos importantes son: anemia de volúmenes altos, hipercolesterolemia (por disminución de la captación hepática), hipertrigliceridemia, hiperprolactinemia, aumento de la creatinina quinasa (CPK, en miopatía distiroidea), hiponatremia e hipokalemia (una disminución en el sodio de 0.14 mmol/L por cada 10 mU/L de aumento en la TSH, resultado de disminución en el gasto cardíaco y tasa de filtración glomerular; propia del estado mixedematoso).

Hipotiroidismo subclínico

Usualmente es un hallazgo incidental. El diagnóstico es bioquímico y se caracteriza por concentraciones de TSH altas con T4L normales. Aún es motivo de discusión si esta patología debe tratarse o no. Se sabe que en pacientes con antiTPO positivos e hipotiroidismo subclínico, la tasa de conversión a enfermedad manifiesta es de alrededor de 4% al año. Se recomienda tratar principalmente si la TSH es persistentemente elevada (>10 mUI/L), anticuerpos positivos, síntomas relacionados con hipotiroidismo, bocio o nódulos muy grandes, mujer con deseo de embarazo o en embarazo.

Tratamiento

Fue solo hasta 1950 cuando se logró aislar la sal de T4 y junto con esto, el desarrollo de esta suplenencia hormonal. Sin dudas, la levotiroxina sintética (T4L) es la primera línea de tratamiento.

Solo se absorbe el 70 a 80% de la dosis ingerida, con picos sanguíneos entre 2 a 4 horas y su vida media es de cerca de 7 días.

La dosis inicial varía según la causa del hipotiroidismo, la edad y las comorbilidades. En pacientes sanos, la dosis es de 1 a 1.6 mcg/kg/día y esto está dado principalmente por la función tiroidea residual del paciente ya que no es lo mismo que se presente con TSH: 20 mUI/L a TSH: 50 mUI/L. En general, en una mujer de 50 kg con hipotiroidismo primario autoinmune, la dosis varía entre 50 a 75 mcg/día. Siempre se debe recordar que los pacientes ancianos (> 60 años) y/o con antecedentes o múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria o angina, la dosis inicial debe ser mucho menor (25 a 50 mcg/día) con escalamiento cada 6 a 8 semanas debido al riesgo subyacente de desencadenar arritmias, empeoramiento de la angina o síndrome coronario agudo.

En Colombia están cubiertas por el sistema general de seguridad social todas las concentraciones de levotiroxina (25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 y 300 mcg). Cabe resaltar que, aunque hay estudios de bioequivalencia entre los genéricos y los medicamentos de marca, en la práctica clínica esto no es tan cierto, encontrándose que los pacientes son más fácilmente controlados con los últimos ya que estos tienen otras características como lo son blisters metalizados que protegen la molécula ya que esta es sensible a la luz. Además, levotiroxina es un medicamento de estrecho margen terapéutico y las diferentes marcas no tienen estudios de intercambiabilidad.

La forma ideal de tomar la levotiroxina es en ayunas, 1 hora antes del desayuno o cualquier otro medicamento, con un vaso de agua. Sin embargo existen otras técnicas como lo es tomársela antes de acostarse, 2 a 3 horas después de la última comida o algunos han propuesto

una sola toma a la semana de la dosis total, aunque sin tanta evidencia en la literatura. De una buena técnica de administración depende la mayor parte del éxito de la terapia.

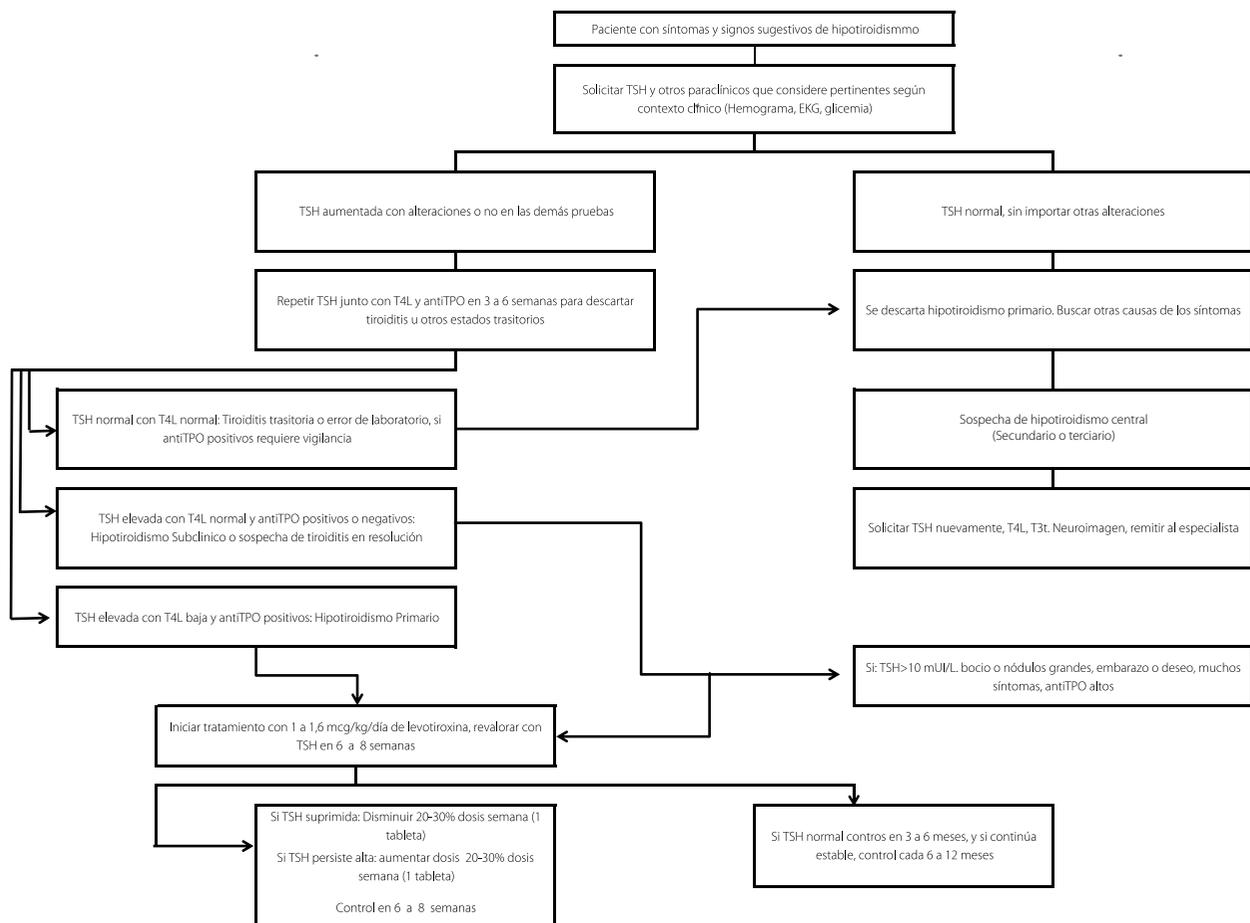
El seguimiento debe hacerse inicialmente a las 6 a 8 semanas para comprobar el descenso de la TSH pues puede demorarse dependiendo de la etiología. La meta principal es mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente además de mantener las concentraciones de TSH en rangos normales. En caso que la TSH permanezca elevada, pueden realizarse ajustes de dosis entre 10-20% de la dosis semanal con control nuevamente en 6 a 8 semanas. Este ajuste equivale regularmente a un aumento de 1 tableta a la semana. Esta misma vigilancia debe realizarse en pacientes que cambian de marca. En caso que el paciente desarrolle síntomas de hipertiroidismo o tenga concentraciones de TSH suprimidas, un ajuste similar al anterior, pero suprimiendo una dosis semanal, puede ser realizado con control en 6 a 8 semanas. Cuando se alcancen concentraciones estables de TSH y el paciente se encuentre asintomático, los controles pueden realizarse cada 6 a 12 meses dependiendo de la preferencia de este. Pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de tener TSH en rango normal, puede aumentarse sutilmente la dosis para lograr concentraciones en la mitad inferior del rango de referencia (generalmente entre 0.4 a 2 mU/L) y **siempre** descartar otras causas de los síntomas como anemia, ferropenia, deficiencia de vitamina B12, insuficiencia adrenal, trastornos del sueño o enfermedad psiquiátricas como depresión o trastorno de ansiedad. El rol de la suplementación conjunta de T3 aún es debatido y la evidencia no es muy buena, pudiendo tener algo de uso en el paciente sintomático a pesar de estar en metas o en casos raros de polimorfismos de la desyodinasas II.

Resolución del caso

Estamos ante una paciente con un cuadro clínico clásico de hipotiroidismo primario (autoinmune). Tiene asociado además anemia macrocítica y déficit de vitamina B12 que pudiera ser explicado por anemia perniciosa. La hiperpro-

lactinemia leve es secundaria al hipotiroidismo. Se beneficiaría de estudios adicionales como anticuerpos contra el factor intrínseco gástrico (inicialmente) y antiTPO. La dosis inicial de levotiroxina puede ser entre 75 a 88 mcg/día por las concentraciones tan altas de TSH y el control debe realizarse en 6 a 8 semanas.

Algoritmo 1. | **Guía rápida sobre el enfoque del hipotiroidismo**



Lecturas recomendadas

1. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751.
2. Miot F, Dupuy C, Dumont J, et al. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. [Updated 2015 Sep 2]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
4. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edn. JB Lippincott-Raven: Philadelphia, 2005,398-496.
5. Gerold Huber, Jean-Jacques Staub, Christian Meier, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul; 87(7): 3221-3226.
6. Pearce E, Farwell A, Braverman E, Thyroiditis, *N Engl J Med* 2003; 348:2646-2655.
7. Polikar R, Burguer A, Scherrer U, The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993;87: 1435-1441.
8. Cakir M, Samanci N, Balci N, Kemal M. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. Volume 59, Issue 2. 2003, 162-167.
9. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 35: 433-512, 2014.

Enfoque del paciente con hipertiroidismo

Julián Zea Lopera

Residente medicina interna, Universidad de Antioquia

Sergio A. Londoño Tabares

Residente medicina interna, Universidad de Antioquia

Caso clínico

Mujer de 35 años, consulta por cuadro clínico de 6 meses evolución consistente en sensación de palpitaciones, insomnio de conciliación, ansiedad y pérdida de peso involuntaria de 5 kg sin hiporexia. En su familia tiene una hermana que “sufre de la tiroides”. Al examen físico se encuentra con frecuencia cardíaca de 110, presión arterial 125/80, afebril. Sin oftalmopatía. Tiroides palpable, no dolorosa, sin nódulos. Piel seca. Edema pre-tibial bilateral, duro, sin fóvea. Tiene resultado de TSH en 0.000 mU/L (0,4-4,5 mUI/L) y T4L en 4 ug/dL (0.8 – 1.4 ug/dL). Se solicita gammagrafía de tiroides la cual reporta bocio difuso hipercaptante.

Generalidades

La tirotoxicosis es un estado clínico caracterizado por el aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas. Mientras que el hipertiroidismo se caracteriza por la síntesis y secreción excesiva de hormona tiroidea por la glándula, resultando en niveles inapropiadamente elevados de esta hormona. Por tanto, una tirotoxicosis puede ser hipertiroidea o no-hipertiroidea. La tirotoxicosis va a resultar en un estado de metabolismo acelerado, lo que va a explicar la mayoría de manifestaciones clínicas. En el caso de la tirotoxicosis sin hipertiroidismo la captación glandular de yodo

radioactivo va a ser baja (hipocaptante), mientras que en el hipertiroidismo verdadero (tirotoxicosis con hipertiroidismo) la captación de yodo usualmente va a ser normal o va a estar acentuado, dado el funcionamiento aumentado de la glándula (normo o hipercaptante).

El hipertiroidismo puede ser clínico (manifesto) o subclínico. El clínico se da cuando existen bajos niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y niveles aumentados de hormonas tiroideas (T4, T3 o ambas). El subclínico se caracteriza por niveles bajos de TSH, con niveles normales de hormonas tiroideas (T4 y T3).

Epidemiología

La prevalencia del hipertiroidismo es 0.8% en Europa y de 1.3% en USA (0.5% clínico y 0.7% subclínico). Aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres (5:1). Las principales causas de hipertiroidismo son la enfermedad de *Graves*, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico.

El pico de presentación está entre los 20 y 50 años, dado por un aumento de la prevalencia de enfermedad de *Graves*. El bocio multinodular tóxico frecuentemente se presenta luego de los 50 años, opuesto al adenoma, que se presenta en edades más tempranas.

La enfermedad de *Graves* representa el 60-80% de todos los casos, el bocio multinodular da el 10-15% y el adenoma tóxico el 3-5%. Esta distribución se da en zonas con consumo adecuado de yodo en la dieta, pero en caso de haber deficiencia de yodo la proporción de hipertiroidismo por adenoma y bocio multinodular tóxico llega hasta a un 50% del total de casos. Colombia se considera una zona con adecuada suplencia de yodo.

Etiología

Las causas del hipertiroidismo son todas aquellas enfermedades que llevan a un funcionamiento aumentado de la glándula tiroidea, en la tabla 1 se muestran las causas de tirotoxicosis y se señalan aquellas relacionadas con hipertiroidismo.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de hipertiroidismo son relativamente inespecíficos, lo cual dificulta en muchas oportunidades el diagnóstico oportuno.

Tabla 1. **Causas de tirotoxicosis.**

Trastornos asociados con hiperfunción tiroidea (Hipertiroidismo verdadero)

1. Producción excesiva de TSH
 - Tirotropomas
2. Estimuladores tiroideos anómalos
 - Enfermedad de *Graves*
 - Producción excesiva BHCG (mola, coriocarcinoma, hiperémesis gravídica)
 - Autonomía tiroidea intrínseca
 - Adenoma hiperfuncionante
 - Bocio multinodular tóxico (enfermedad de *Plummer*)

Trastornos no asociados con hiperfunción tiroidea

1. Alteraciones del almacenamiento hormonal
 - Tiroiditis subaguda
 - Tiroiditis crónica con tirotoxicosis transitoria
2. Fuentes extra-tiroideas de hormonas tiroideas
 - Tirotoxicosis facticia
 - Tirotoxicosis por ingesta de hamburguesas (previamente se usaba tejido tiroideo bovino)
 - Tejido tiroideo ectópico
 - *Struma ovarii*
 - Carcinoma de tiroides metastásico (folicular)

Además, al tratarse de una enfermedad sistémica, los signos y síntomas podrán afectar cualquier órgano. Esto le da a la enfermedad gran variedad de presentación incluso entre personas de una misma población o grupo etario. Los signos y síntomas que se han descrito con mayor frecuencia son: palpitations (75%), debilidad (75%), intolerancia al calor (55%), alteraciones del sueño (42%), pérdida de peso involuntario sin hiporexia (68%) y taquicardia (67%). El bocio se describe un 35% de los pacientes aproximadamente y la oftalmopatía en un 24% de los pacientes con enfermedad de *Graves*. Las arritmias (principalmente fibrilación auricular) son más frecuentes en mayores de 65 años e implican mayor riesgo cardiovascular. El hipertiroidismo **apatético** se presenta

en pacientes ancianos y puede cursar con depresión, fatiga, u otros síntomas más difíciles de detectar como pérdida de peso.

En la enfermedad de *Graves* habrán rasgos característicos como la presencia de bocio difuso (frecuentemente no nodular), dermatopatía (edema pretibial), y exoftalmos (50%). Esta última es conocida como oftalmopatía de *Graves*, consiste en la inflamación de los tejidos retrooculares, especialmente la grasa retroocular y acumulación de glicosaminoglicanos hidrofílicos, lo cual finalmente se manifiesta con exoftalmos e inflamación de los tejidos blandos secundarios a la congestión venosa. Generalmente el compromiso es bilateral, pero hasta 15% de los pacientes pueden presentarse con oftalmopatía unilateral. La ausencia de oftalmopatía no descarta hipertiroidismo.

Vale la pena recordar que los síntomas y signos descritos anteriormente no son los únicos que se presentan en el hipertiroidismo/tirotoxicosis, simplemente son los reportados con mayor frecuencia en algunos estudios observacionales. En la tabla 2 se resumen algunos signos y síntomas de la enfermedad.

Tabla 2. Síntomas y signos de hipertiroidismo

Tabla 2. | **Síntomas y signos de hipertiroidismo**

Síntomas	Palpitaciones, pérdida de peso, intolerancia al calor, nerviosismo, debilidad, alteraciones del sueño, alteraciones menstruales.
Signos	Taquicardia, exoftalmos, temblor distal, bocio, piel seca, edema pretibial.

Paraclínicos

Se mencionan a continuación las principales herramientas para el diagnóstico y enfoque del hipertiroidismo:

1. TSH: pequeños cambios en la concentración de hormonas tiroideas producen cambios inversos, de marcada intensidad, en la concentración de la TSH sérica. Teniendo en cuenta esto, decimos que la medición de la TSH es el marcador más preciso de función tiroidea que la medición de hormona tiroidea. Valores normales de la TSH excluyen alteraciones significativas en la mayoría de los casos. Con los ensayos de primera generación de la TSH era imposible detectar niveles bajos de dicha hormona debido a que tenían una sensibilidad funcional de aproximadamente 1 mU/L. En los últimos 20 años, con el desarrollo de los ensayos de segunda y tercera generación se ha aumentado la sensibilidad (10 – 100 veces más sensibles). En los pacientes con tirotoxicosis e hipertiroidismo se esperan valores de TSH suprimidos o al menos por debajo del límite inferior de la normalidad (< 0,5 mU/L). Una excepción en este caso serían aquellos pacientes con secreción ectópica de hormona estimulante de la tiroides, en quienes se espera una TSH y T4L elevadas (ausencia de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides).
2. T4 libre: la medición de hormona total puede no reflejar el estado real de función tiroidea ya que solo la fracción libre es activa (99.97% se encuentra unida a proteínas) y muchos factores pueden alterar la unión a proteínas: embarazo, hepatitis virales, ACOs, tamoxifeno, estrógenos, consumo de opioides, entre otros, que producen aumento de TBG (globulina de unión tiroidea), de manera que se disminuye la biodisponibilidad por disminución de la fracción libre de la hormona. Por

otro lado, los niveles de la TBG disminuyen (aumentando fracción libre de la hormona) en enfermedad hepática crónica, síndrome nefrítico, enfermedad sistémica grave, uso de andrógenos o glucocorticoides. Algunos medicamentos también interfieren con la unión de la hormona a proteínas, entre los cuales se encuentran: heparina, furosemida, fenitoina, carbamazepina, diazepam, salicilatos y AINEs. Teniendo en cuenta esto, se prefiere la medición de la fracción libre de la hormona tiroidea, sin olvidar que esta también se puede ver afectada en aquellos pacientes que estén recibiendo heparina no fraccionada y HBPM, mostrando niveles falsamente elevados.

3. T3: su utilidad se limita al escenario del paciente con TSH suprimida y T4 libre normal, con síntomas de tirotoxicosis, conocido como T3 toxicosis. Esta situación corresponde al 10% de los casos de enfermedad de Graves. Además en caso de contar con el valor de T3, se puede utilizar la relación T3/T4 para orientar la posible etiología, considerando que T3 se encuentra más alto en pacientes con hipertiroidismo crónico. Las unidades son mg/ml en T3 y ug/dl para T4.
 - Relación T3/T4L alta (>20): *Graves*, bocio multinodular tóxico, adenoma tiroideo.
 - Relación T3/T4L baja (<20): tiroiditis.
4. TRAb (anticuerpos contra el receptor de TSH): pueden ser estimulantes, neutros o bloqueantes; son un método alternativo a la gammagrafía de tiroides para diagnóstico de enfermedad de *Graves*. La ventaja de esta prueba es su fácil disponibilidad y el menor costo. Los ensayos de tercera generación tienen una sensibilidad y especificidad de 97% y 99% respectivamente para el diagnóstico de enfermedad de *Graves*. Un estudio publicado en 2013 encontró una relación direc-

tamente proporcional entre la positividad de los anticuerpos y la presencia y actividad de la oftalmopatía, lo cual nos da a entender que es una herramienta útil para el enfoque clínico. Por otro lado, títulos muy altos sugieren una posibilidad baja de remisión con medicamentos anti-tiroideos y sería una mejor opción un tratamiento definitivo como el yodo radioactivo.

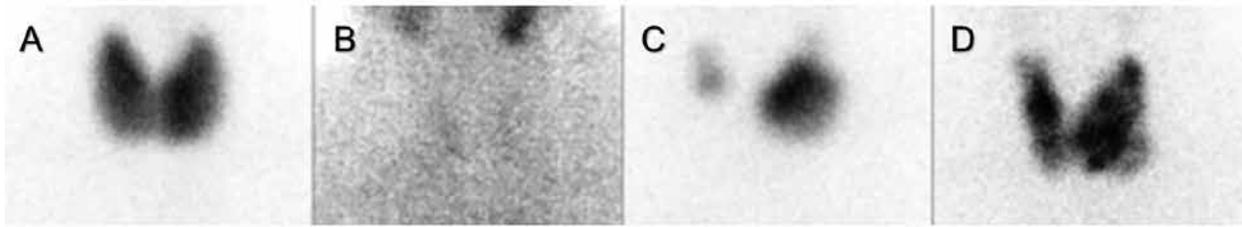
5. Tiroglobulina: tiene utilidad en aquellos casos en los cuales se sospecha tirotoxicosis facticia por administración exógena de hormona tiroidea. En estos pacientes se encuentra un valor suprimido de tiroglobulina, ya que la producción de hormonas tiroideas está regulada a la baja.

Imágenes diagnósticas

Como estudios imagenológicos tendremos:

1. Gammagrafía de tiroides: esta prueba está contraindicada en gestantes. Puede orientar respecto a la posible etiología según el patrón de captación del radiomarcador. En la enfermedad de *Graves* se encontrará bocio difuso hipercaptante, mientras que un adenoma tóxico suele presentarse como una región única hipercaptante con hipocaptación en el resto de la glándula. En los casos de tiroiditis suele encontrarse hipocaptación generalizada, al igual que sucede en la tirotoxicosis facticia. En la gráfica número 1 se ven algunos de los patrones más comunes del hipertiroidismo.
2. Ecografía de tiroides: su principal utilidad en los pacientes con hipertiroidismo radica en la evaluación más juiciosa de aquellos pacientes con nódulos palpables. En aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad de *Graves* no se trata de un estudio obligato-

Gráfica 1. | **Patrones de hipertiroidismo en gammagrafía de tiroides**



A. Enfermedad de *Graves*, bocio difuso hipercaptante. B. Tiroiditis, ausencia de captación. C. Adenoma tóxico, nódulo hipercaptante. D. Bocio multinodular tóxico, múltiples nódulos hipercaptantes.

rio, sin embargo debería considerarse debido a que a través de esta, podemos obtener un estimado del tamaño de la glándula, detección de nódulos, evaluar contenido coloidal y el incremento en la vasculatura. Es importante resaltar que el estudio de ecografía debe ser acompañado de *Doppler*, el cual es particularmente útil en la enfermedad de *Graves*, donde se ha descrito el “infierno tiroideo” (patrón en mosaico de colores, producido por *shunts* arteriovenosos).

Enfoque

La primera prueba que se debe realizar en un paciente con sospecha de hipertiroidismo/tirotoxicosis por clínica o porque curse con alguna condición que pueda ser desencadenada o exacerbada por el hipertiroidismo (falla cardíaca, fibrilación auricular, entre otras) es la TSH, ya que posee la mayor sensibilidad en el diagnóstico de enfermedades tiroideas. En caso de encontrarla normal, es muy poco probable que el paciente curse con hipertiroidismo, pero si se encuentra suprimida ($TSH < 0,05$), se debe solicitar T4L.

La presencia de TSH suprimida y T4L elevada hace el diagnóstico de tirotoxicosis, si existe clínica evidente de enfermedad de *Graves* (oftalmopatía, bocio tiroideo no nodular, síntomas de tirotoxicosis), con eso es suficiente para ha-

cer este diagnóstico. Pero si no es claro, se debe solicitar una gammagrafía de tiroides, la cual orientará a la posible etiología de acuerdo a los patrones previamente planteados. En caso de no contar con gammagrafía de tiroides o el paciente tenga contraindicada esta prueba (gestante) se pueden medir los TRAb y realizar un *Doppler* de la glándula, los cuales en caso de estar positivos hacen diagnóstico.

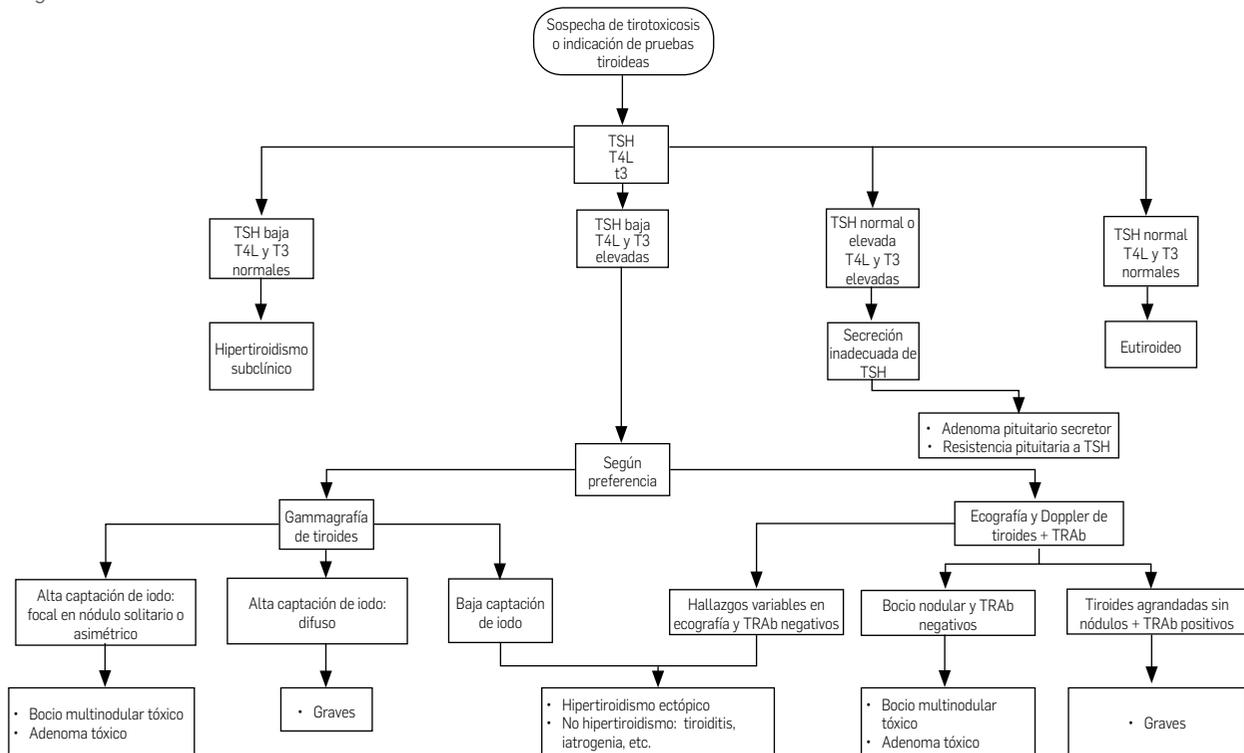
Si se tiene una TSH suprimida y el estudio de T4L es normal, además se cuenta con síntomas de tirotoxicosis, se debe solicitar la T3; que en caso de estar elevada se hará el diagnóstico de T3 toxicosis (propia de las formas más crónicas) y se procederá a realizar diagnóstico por clínica de enfermedad de *Graves* o si es necesario, solicitar el estudio de gammagrafía. Por otro lado, si lo encontrado en el examen físico corresponde a enfermedad tiroidea nodular, asociado a TSH suprimida y T4L o T3 elevada, se debe sospechar adenoma o bocio multinodular tóxico y solicitar estudio de gammagrafía a través del cual se confirmará la sospecha. En caso de tener una TSH suprimida y el estudio de T4L y T3 sea normal, se hablará de hipertiroidismo subclínico.

En la tabla 3 se ven algunos de los patrones paraclínicos previamente mencionados y en la gráfica 2 se plantea el algoritmo del paciente con tirotoxicosis.

Tabla 3. | Perfil tiroideo en tirotoxicosis

TSH	T4L	Diagnóstico	Conducta
Disminuida	Aumentada	Tirotoxicosis	Buscar etiología
Disminuida	Normal	Hipertiroidismo subclínico Vs tirotoxicosis T3	Clínica de tirotoxicosis: ordenar T3
Aumentada	Aumentada	Hipertiroidismo central (Adenoma productor de TSH)	Repetir pruebas (confirmar) RMN- cerebral con énfasis en región selar.

Algoritmo 1. | Paciente con tirotoxicosis



Tratamiento

Se darán nociones generales del tratamiento, las cuales no reemplazan las recomendaciones y principios farmacológicos encontrados en las guías de manejo que deben ser la base para el manejo de estos pacientes. El tratamiento va a estar dirigido según la etiología del hipertiroidismo, es decir que se debe tener un diagnóstico etiológico claro para poder definir la terapéuti-

ca adecuada. En la enfermedad de *Graves* se deberá escoger alguna de las tres modalidades de tratamiento (anti-tiroideos, yodo radioactivo y cirugía), mientras que el paciente con adenoma tóxico o bocio multinodular tóxico debe ser llevado a un método definitivo (cirugía o yodoterapia), ya que es poco frecuente que entren en remisión de su enfermedad. A grandes rasgos se puede esquematizar en tres pilares:

1. Medicamentos: los dos grupos farmacológicos utilizados son los anti-tiroideos y los betabloqueadores, tabla 4.
 - a. Tionamidas anti-tiroideas: son metimazol, propiltiouracilo y carbimazol. El de primera línea en la enfermedad de *Graves*, según las guías *ATA/AACE*, es el metimazol, por tener mejor eficacia, mayor tiempo de vida media y duración de la acción (una toma al día) y menor tasa de efectos adversos (principalmente lesión hepática), respecto al propiltiouracilo. La única indicación para utilizar el propiltiouracilo es el primer trimestre del embarazo. Las tionamidas tienen múltiples efectos adversos: brote pruriginoso, artralgias, colestasis o elevación de transaminasas, agranulocitosis, entre otros. Se recomienda al lector ampliar las consideraciones respecto a los efectos adversos, ya que esto puede determinar la suspensión del tratamiento farmacológico e indicar la necesidad de una medida terapéutica definitiva.
 - b. Betabloqueadores: permiten el alivio de los síntomas, especialmente de la taquicardia, temblor, ansiedad, diaforesis y debilidad muscular. La dosis se titula de acuerdo a la mejoría sintomática.
2. Ablación con yodo radioactivo: es un procedimiento seguro y costo efectivo, puede ser de primera línea en la enfermedad de *Graves*, bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico. Está contraindicado en la gestación, mujer lactante, mujer que planea quedar embarazada y en aquellos pacientes que no puede seguir las recomendaciones de seguridad del uso de terapia radioactiva.
3. Cirugía: es el tratamiento más efectivo para la enfermedad de *Graves*. Se ha visto que la tiroidectomía total tiene mayor tasa de éxito que la tiroidectomía subtotal, sin diferencia a la tasa de complicaciones. Puede estar indicada en pacientes con grandes bocios, baja captación del yodo radioactivo, cáncer de tiroides sospechado o confirmado, entre otros.

Resolución del caso clínico

El cuadro clínico descrito al inicio del capítulo corresponde a la presentación clásica de una enfermedad de *Graves*, la cual se describió previamente. Conocer el diagnóstico etiológico del hipertiroidismo es fundamental al momento de definir una terapia. Una paciente pudiese presentarse de una manera algo similar, pero tratarse de una tiroiditis o una tirototoxicosis facticia y en estos casos las conductas a seguir serían completamente diferentes (posiblemente manejo expectante y suspender ingesta de hormona tiroidea respectivamente).

Tabla 4. | **Medicamentos utilizados en el hipertiroidismo**

Grupo	Medicamentos	Presentación	Dosis
Tionamidas	Metimazol	Tableta 5 mg	0,5-1 mg/kg/día
	Propiltiouracilo	Tableta 50 mg	10 mg/kg día
Betabloqueadores	Propranolol	Tabletas 40 mg	20-40 mg cada 6-8 horas
	Metoprolol	Tabletas 50 mg	25-50 mg cada 8-12 horas

Lecturas recomendadas

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* (London, England). 2016; 388(10047):906-918.
2. Cooper DS, Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Semin* 1142. *Lancet*. 2012; 379(379):1142-1154.
3. Menconi F, Marcocci C, Marinó M. Diagnosis and classification of *Graves'* disease. *Autoimmun Rev*. 13(4-5):398-402.
4. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. *Graves'* ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014; 53(5):353-360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583420>. Accessed October 3, 2016.
5. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med*. 2005; 28(2):201-209.
6. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2014; 32(2):277-292.

Insuficiencia adrenal

Mauricio Múnera García

Residente Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Pablo Alberto Castaño Ceballos

Fellow Endocrinología y metabolismo, Universidad de Antioquia

Introducción

Es un desorden potencialmente mortal que puede resultar de una alteración de la glándula suprarrenal (insuficiencia adrenal primaria) o del eje hipotálamo-hipófisis (insuficiencia adrenal secundaria y terciaria). Fue descrita en 1855 por Thomas Addison, con los síntomas cardinales: debilidad, fatiga, anorexia, dolor abdominal, hipotensión ortostática y ansias de consumo de sal.

El conocimiento de esta enfermedad es importante ya que el diagnóstico es pasado por alto por una proporción significativa del personal médico y su tratamiento, una vez se conocen algunos conceptos básicos, es relativamente sencillo.

Epidemiología

En Europa, la prevalencia de insuficiencia adrenal primaria ha aumentado de 40-70 casos por millón de habitantes en la década 1960, a 93-144 casos por millón al final del siglo XX; con una incidencia actual calculada en 4.4 casos por millón de habitantes-año.

La insuficiencia adrenal secundaria y terciaria tiene una prevalencia estimada de 150-280 casos por millón, siendo más común en mujeres. La edad pico del diagnóstico es entre 50 a 60 años y se presenta particularmente en aquellos pacientes que recibieron irradiación en sistema nervioso central.

Fisiología

En el hipotálamo se produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula a su vez, de manera cíclica, a las células corticotropas en la hipófisis anterior para la síntesis y liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH). La secreción de ACTH es pulsátil y está regulada por tres sistemas: un ritmo circádico, un sistema de retroalimentación de asa cerrada que responde al cortisol circulante en forma negativa y un sistema de asa abierta que canaliza los estímulos del estrés. La ACTH proviene de una pro-hormona, pro-opio-melanocortina (POMC), que además da origen a las endorfinas, lipotropinas y melanotropinas

La ACTH estimula la glándula adrenal para producir glucocorticoides (principalmente cortisol) y hormonas sexuales en la zona fasciculata y reticular de la corteza adrenal respectivamente. La producción de mineralocorticoides (aldosterona), en la zona glomerulosa es independiente del estímulo central y es regulado por el eje renina-angiotensina-aldosterona, en respuesta a cambios de volemia y de niveles séricos de potasio principalmente.

El cortisol ejerce retroalimentación negativa a la hipófisis y al hipotálamo, para mantener concentraciones regulares del mismo.

Los glucocorticoides tienen múltiples funciones: interviene en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas, disminuyen síntesis de colágeno en piel, inhiben la función de osteoblastos, aumentan la presión arterial, estimulan la producción de angiotensinógeno, causan linfocitopenia y neutrofilia, inhiben la producción de inmunoglobulinas y suprimen la secreción de TSH.

En personas con ciclos sueño-vigilia convencionales, las concentraciones más bajas de cortisol plasmático ocurren entre las 24:00 y 04:00 h y las más altas entre las 08:00 y 09:00 h

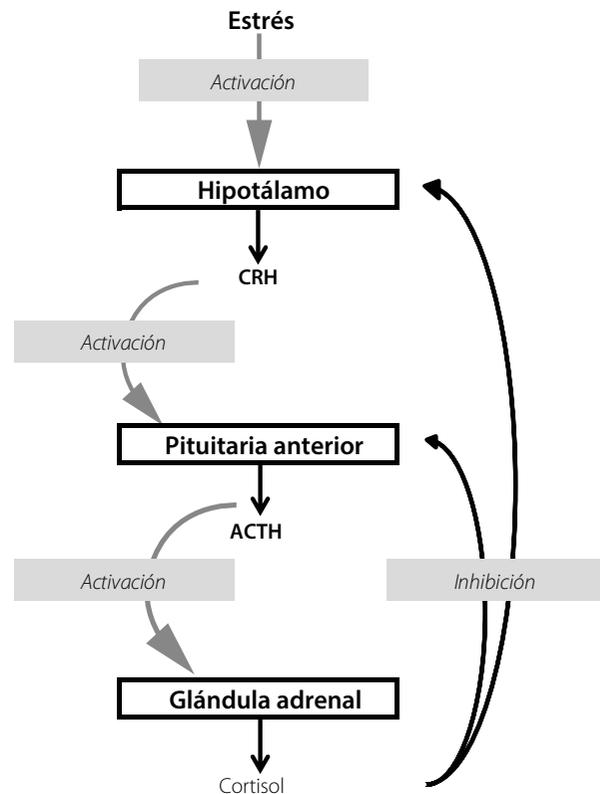
Causas

La insuficiencia adrenal puede ser primaria si la afectación se localiza en la glándula adrenal, con pérdida en la producción glucocorticoide y mineralocorticoide o secundaria si hay deficiencia de producción y liberación de ACTH en la hipófisis o, terciaria si hay deficiencia de CRH en hipotálamo.

Causas de insuficiencia adrenal primaria:

Adrenalitis autoinmune: principal causa de insuficiencia adrenal primaria en países desa-

Figura 1. Regulación de la producción de cortisol en sujetos sanos



Tomado de Bancos I. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Mar;3(3):216-26.

rollados, correspondiendo a un 68-94% de todas las causas. Puede ocurrir de manera aislada en un 30-40% de los casos, y se conoce como enfermedad de *Addison*; o en combinación con otras enfermedades autoinmunes, conformando los síndromes poliglandulares tipo I (5-15%) o II (50%).

En casos de adrenalitis autoinmune hay producción de autoanticuerpos contra las enzimas esteroideogénicas, principalmente la 21-hidroxilasa, encontrándose en el 86% de los pacientes. El síndrome poliglandular autoinmune tipo I, se acompaña de hipoparatiroidismo (76-93%), candidiasis mucocutánea (87-100%), falla ovárica prematura (17-50%), y en menor proporción, de vitíligo, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, síndrome de *Sjögren* y otros. Se debe a

mutación en el gen que codifica para la proteína AIRE en el cromosoma 21q22.3.

El síndrome poliglandular tipo II, se acompaña de enfermedad tiroidea autoinmune (60%), diabetes tipo I (15%), y en menor proporción, de vitíligo, anemia perniciosa, alopecia y enfermedad celíaca.

Hiperplasia suprarrenal congénita: causa monogénica más frecuente de insuficiencia adrenal congénita, con una incidencia de 1 por cada 15.000 personas-año. En el 95% se da por mutación en el gen que codifica la 21-hidroxilasa.

Adrenoleucodistrofia: enfermedad genética ligada al cromosoma X, resulta en oxidación defectuosa de ácidos grasos libres, acumulándose en tejidos neuronales y glándulas adrenales.

Adrenalitis infecciosa:

- Tuberculosis: casi siempre hay compromiso extra adrenal por tuberculosis. Suele haber aumento de tamaño de las glándulas asociado a calcificaciones (50%) detectables por imágenes. Muchas veces la insuficiencia persiste a pesar del tratamiento antituberculoso.
- Infecciones fúngicas: puede ocurrir en histoplasmosis diseminada o paracoccidioidomycosis, rara vez en otras infecciones.
- Otras: Sífilis, Tripanosomiasis y Citomegalovirus son causas raras de insuficiencia adrenal.

Hemorragia o trombosis adrenal bilateral: causada por infecciones como meningococemia (síndrome de *Waterhouse-Friederichsen*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumococo*, *Staphylococcus aureus*. También puede ser precipitada por factores no infecciosos como uso de anticoagulantes, síndrome antifosfolípido y trombocitopenia.

Metástasis adrenales: Principalmente en cáncer de pulmón, mama, melanoma. Debe comprometer el 90% de la corteza adrenal de ambas glándulas para que se manifieste la enfermedad.

Fármacos: Etomidato, Ketoconazol, Metirapona, Fluconazol. Otros fármacos en pacientes con baja reserva adrenal o hipofisiaria: Barbitúricos, Fenitoína, Rifampicina.

Otras causas: adrenalectomía bilateral, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, histiocitosis.

Causas de insuficiencia adrenal secundaria:

Lo más frecuente es que se presente en el contexto de panhipopituitarismo. En la tabla 1 se resumen las principales causas.

El déficit aislado de ACTH es raro, puede ser adquirido o hereditario por mutación en los genes para la POMC o Pro-convertasa 1.

Tabla 1. | **Causas de panhipopituitarismo**

Silla turca vacía
Post quirúrgica
Post ablativa
Post traumática
Hipofisitis
Absceso cerebral
Adenomas pituitarios o selares
Apoplejía pituitaria
Infarto hipofisiario
Hemocromatosis, Sarcoidosis, Tuberculosis, linfomas, Granulomatosis con Poliangeitis
Deficiencia combinada de hormonas hipofisiarias

Causas de Insuficiencia adrenal terciaria:

Una de las formas más frecuentes ocurre con la suspensión no programada de las dosis fisiológicas o terapéuticas de glucocorticoides, donde hay un freno del eje desde el hipotálamo, con CRH y ACTH bajas, sin reserva adrenal ni central. Esto también se presenta en pacientes con síndrome de *Cushing* tras resección del adenoma adrenal o hipofisiario.

También se puede presentar en enfermedades infiltrativas hipotalámicas, pos-radioterapia, pos-cirugía o pos-trauma.

Las dosis suprafisiológicas de progestágenos y el uso crónico de opioides pueden frenar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal produciendo insuficiencia adrenal.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia adrenal son variables y dependen fundamentalmente de 3 condiciones.

1. La más importante es si la insuficiencia es primaria, secundaria o terciaria. Los pacientes con insuficiencia primaria tienen insuficiencia glucocorticoide y mineralocorticoide, mientras que en la secundaria y terciaria sólo hay afectación de la producción glucocorticoide.
2. Velocidad de instauración de la enfermedad, siendo más frecuente la crisis adrenal en las entidades súbitas: hemorragia, infarto adrenal bilateral o suspensión abrupta del consumo de glucocorticoides. En cambio, la presencia de hiperpigmentación indica un proceso crónico.

3. Grado de estrés al que se somete el paciente: es más probable que se manifieste la insuficiencia adrenal ante situaciones de estrés mayor (cirugía mayor, deshidratación, sepsis) donde se necesita la respuesta fisiológica de la glándula adrenal para controlar el estado inflamatorio o para reestablecer la volemia y la osmolalidad sérica.

Insuficiencia adrenal crónica Primaria:

Los pacientes tienen síntomas de deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y, las mujeres, pueden tener síntomas asociados a deficiencia de andrógenos como disminución de vello púbico, axilar y pérdida de la libido. Los síntomas y signos son inespecíficos e insidiosos. Se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. I

Signos, síntomas y laboratorios	Frecuencia (%)
Fatiga	84-95
Hiporexia	53-67
Pérdida de peso (2-15 kg)	66-76
Diarrea	16
Constipación	33
Náuseas, vómito y dolor abdominal	42-62
Dolor musculoesquelético	36-40
Depresión	20-40
Psicosis	20-40
Hiperpigmentación	41-74
Deseo de consumo de sal	38-64
Hipotensión postural	55-68
Hiponatremia	70-80
Hiperkalemia	30-40
Hipercalcemia	6
Anemia	11-15
Eosinofilia	17

La hiperpigmentación es el signo más específico. Se presenta sólo en casos de insuficiencia adrenal primaria crónica por aumento de la POMC. Suele darse en áreas foto expuestas, zonas con pigmentación fisiológica (axilas, periné) y en las expuestas a fricción; también en labios y en mucosa yugal. La coloración en piel es de aspecto bronceado.

Secundaria:

Los síntomas son los mismos que los presentados en la insuficiencia primaria, con las siguientes consideraciones:

- La hipoglucemia es más común en las formas secundarias y terciarias, debido a la deficiencia asociada de hormona del crecimiento que se presenta en un tercio de los pacientes.
- La deshidratación y la hipotensión son raras. No se presenta hiperkalemia. Puede haber hiponatremia por aumento de la liberación de vasopresina.
- Menos frecuencia de síntomas gastrointestinales.
- Cefalea, alteraciones visuales, signos y síntomas de hipofunción de otros ejes, derivados de tumores hipotalámicos o hipofisarios si esta es la causa.

Crisis adrenal

Se caracteriza por deshidratación, choque e hipoperfusión que suele ser refractario a reanimación hídrica y vasoactivos. Este estado se acom-

paña frecuentemente de síntomas y hallazgos de laboratorio que aunque inespecíficos, deben alertar la presencia de esta entidad.

La crisis adrenal se puede presentar en varios escenarios:

- Insuficiencia adrenal primaria sin diagnóstico ni tratamiento que se expone a estrés mayor (cirugía, infección o deshidratación).
- Insuficiencia adrenal primaria en suplencia con glucocorticoides y mineralocorticoides que durante una situación de estrés no aumenta la dosis.
- Suspensión abrupta de los glucocorticoides cuando luego de uso crónico (por lo menos 5 mg de prednisolona o equivalente por más de 21 días).

Rara vez ocurre crisis adrenal en pacientes con insuficiencia secundaria o terciaria por preservar la función mineralocorticoide.

Los síntomas que acompañan a la crisis adrenal son:

Tabla 4. I

Fatiga
Náuseas y vómito
Diarrea o constipación
Anorexia
Pérdida de peso
Fiebre
Deseo de consumo de sal
Dolor abdominal
Hiperpigmentación

Tabla 3. I **Diferencias puntuales entre insuficiencia adrenal primaria de central.**

Característica	Primaria	Secundaria y terciaria
Piel	Hiperpigmentación	Palidez
Sodio	Bajo	Bajo o normal
Potasio	Alto	Normal

La crisis adrenal muchas veces es desencadenada por infecciones, especialmente del tracto gastrointestinal. La presencia de fiebre siempre obliga a descartar infecciones, aunque puede ser explicada por la insuficiencia adrenal *per se*, y es razonable dar cubrimiento antibiótico.

El dolor abdominal suele ser intenso y no es infrecuente que estos pacientes sean llevados a exploración quirúrgica por sospecha de abdomen agudo.

La presencia de choque, dolor en flancos, acompañado de los síntomas o hallazgo de laboratorio previamente descritos, hace sospechar infarto adrenal bilateral.

No hay consenso sobre los criterios para definir la crisis adrenal, sin embargo, basándose en la recomendación de expertos, la Sociedad Europea de Endocrinología propuso en el 2015 los siguientes criterios:

1. Deterioro del estado de salud en general acompañado de 2 de los siguientes:
 - Presión arterial sistólica < 100
 - Náuseas o vómito
 - Fatiga
 - Fiebre
 - Somnolencia
 - Hiponatremia menor de 132 mmol/l
 - Hipoglucemia
2. Mejoría clínica tras la administración de hidrocortisona parenteral.

Deben cumplirse ambos criterios.

Diagnóstico

El enfoque comienza por demostrar la deficiencia de cortisol, luego clasificarla como de origen primario o secundario y finalmente hacer una búsqueda de la etiología.

En el ciclo circadiano de personas sanas, la concentración sérica basal de cortisol es más alta en la mañana (10-20 ug/dL) que en la tarde, por lo que una medición de cortisol baja (<5 mcg/dL) en las primeras horas de la mañana (entre 8 y 9 AM) sugiere el diagnóstico, aunque se debe confirmar con pruebas dinámicas; si no hay disponibilidad de éstas una medición de ACTH (>2 veces de valor basal) es altamente sugestivo de insuficiencia adrenal primaria.

Dentro de las pruebas dinámicas, el *gold standard* para la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es la prueba de tolerancia a insulina, tiene la desventaja de ser compleja, requerir manejo intrahospitalario y ser riesgosa (contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria o epilepsia). Se basa en inducir hipoglucemia (< 40 mg/dL) con una dosis única de insulina (0.1 U/kg IV); se realiza medición de cortisol a los -30, 0, 30, 45, 60 y 90 minutos y se considera normal con cortisol mayor de 18 mcg/dL.

La prueba de estimulación con ACTH es la más realizada en la práctica. Actualmente existen varios tipos, la más común es la prueba de estimulación con dosis estándar de ACTH sintética (Tetracosactide). En ésta se aplica 250µg de corticotropina intravenosa o intramuscular y se mide el cortisol al momento de la aplicación, a los 30 y 60 minutos posteriores. Valores de cortisol menores de 18 ug/dL en cualquiera de las 2 mediciones confirman el diagnóstico.

La estimulación sostenida con corticotropina exógena es una prueba empleada para

diferenciar insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria o terciaria. Mediante la infusión de 250 ug de corticotropina en 8 a 24 horas por 2-3 días consecutivos, se logra respuesta adrenal en el caso de insuficiencia secundaria o terciaria mientras que en la insuficiencia adrenal primaria no hay cambios. La respuesta se evalúa con la medición de cortisol sérico basal, cortisol urinario de 24 horas y 17 hidrocorticoesteroides antes y luego de la infusión del fármaco.

En el contexto del paciente críticamente enfermo (UCI) hay dos conceptos básicos: el primero es la insuficiencia adrenal absoluta (divida cómo se mencionó anteriormente en primaria, secundaria y terciaria) y usualmente es consecuencia de la combinación de situaciones en el estado crítico del paciente, cómo por ejemplo: sepsis, estado proinflamatorio, coagulopatía, uso de medicamentos, etc; donde el diagnóstico se realiza en un adecuado contexto clínico y con concentraciones bajas de cortisol (<5mcg/dL). El segundo concepto, la insuficiencia de corticoesteroides relacionada con enfermedad crítica (CIRCI) definida como una deficiencia transitoria, funcional y adquirida durante una enfermedad crítica que implica una corteza suprarrenal insuficientemente activada en relación con el grado de estrés. Esa definición reemplaza el concepto de insuficiencia adrenal relativa pues los mecanismos por la cual se producen no sólo afectan la corteza suprarrenal (alteración de la regulación de ACTH por citoquinas proinflamatorias, isquemia o necrosis en la hipófisis anterior, neuropéptidos y estrés oxidativo con alteración síntesis precursores cortisol, enfermedad hepática, resistencia cortisol en tejidos).

En cuanto al diagnóstico comienza con la presentación clínica. La hipotensión refractaria a la reanimación con líquidos y vasopresores puede ser signos de CIRCI, incluso cuando no existen otros síntomas de insuficiencia suprarrenal. Los

criterios diagnósticos sugeridos para CIRCI en pacientes críticos se han basado en un estudio histórico de *Annane et al* que identificaron una respuesta máxima de incremento de cortisol en plasma de < 9 mcg/dL después de 250 mg de ACTH con un cortisol basal > 34mcg/dl (Este grupo con la mortalidad más alta). Sin embargo, estos hallazgos no han sido replicados por otros investigadores, lo que explica por qué actualmente no hay consenso. Otros autores han sugerido que el diagnóstico de CIRCI puede realizarse mediante una concentración aleatoria de cortisol plasmático <10 mcg/dl durante una enfermedad crítica.

Luego de establecer la deficiencia de cortisol, una medición de niveles basales de corticotropina permite diferenciar entre insuficiencia adrenal primaria y de origen central. En la primera, la concentración plasmática está elevada y generalmente se asocia con altos niveles de renina y aldosterona baja. Por el contrario, en causas secundarias o terciarias, los niveles de ACTH están bajos o en el límite inferior de normalidad.

En caso de confirmar origen primario, el diagnóstico etiológico debe comenzar por medición de anticuerpos contra 21-hidroxilasa; si son negativos se debe proceder a realizar imagen de adrenales para evaluar tamaño y hallazgos sugestivos de infección, infiltración, hemorragia, o tumores. En nuestro medio se suele realizar primero la imagen por la mayor frecuencia de causas infecciosas. Si se documenta el origen central se debe establecer la etiología mediante estudios de otros ejes hormonales e imagen de SNC según el contexto.

Tratamiento de la insuficiencia adrenal

Las adrenales producen normalmente entre 5 a 10 mg de cortisol por m², lo cual equivale, en adultos, a una dosis total de hidrocortisona de 15 a 25 mg, o prednisolona de 4 a 5 mg; esta dosis se reparte en 2-3 dosis al día, con primera dosis inmediatamente al levantarse (1/2 a 2/3 de dosis total) y la última dosis mínimo 4 horas antes de dormir. La prednisolona se puede dar en una sola dosis diaria, pero a menudo los pacientes tienen síntomas en la tarde que obligan a repartirla.

El seguimiento de la respuesta se hace con base en la clínica, teniendo en cuenta los signos y sín-

tomias de sobredosificación (aumento de peso, insomnio, edema periférico) o subdosificación (hiporexia, astenia, letargo, hiperpigmentación de la piel, náuseas o emesis). Raramente se requieren más de 25 mg de hidrocortisona al día o su equivalente para control sintomático.

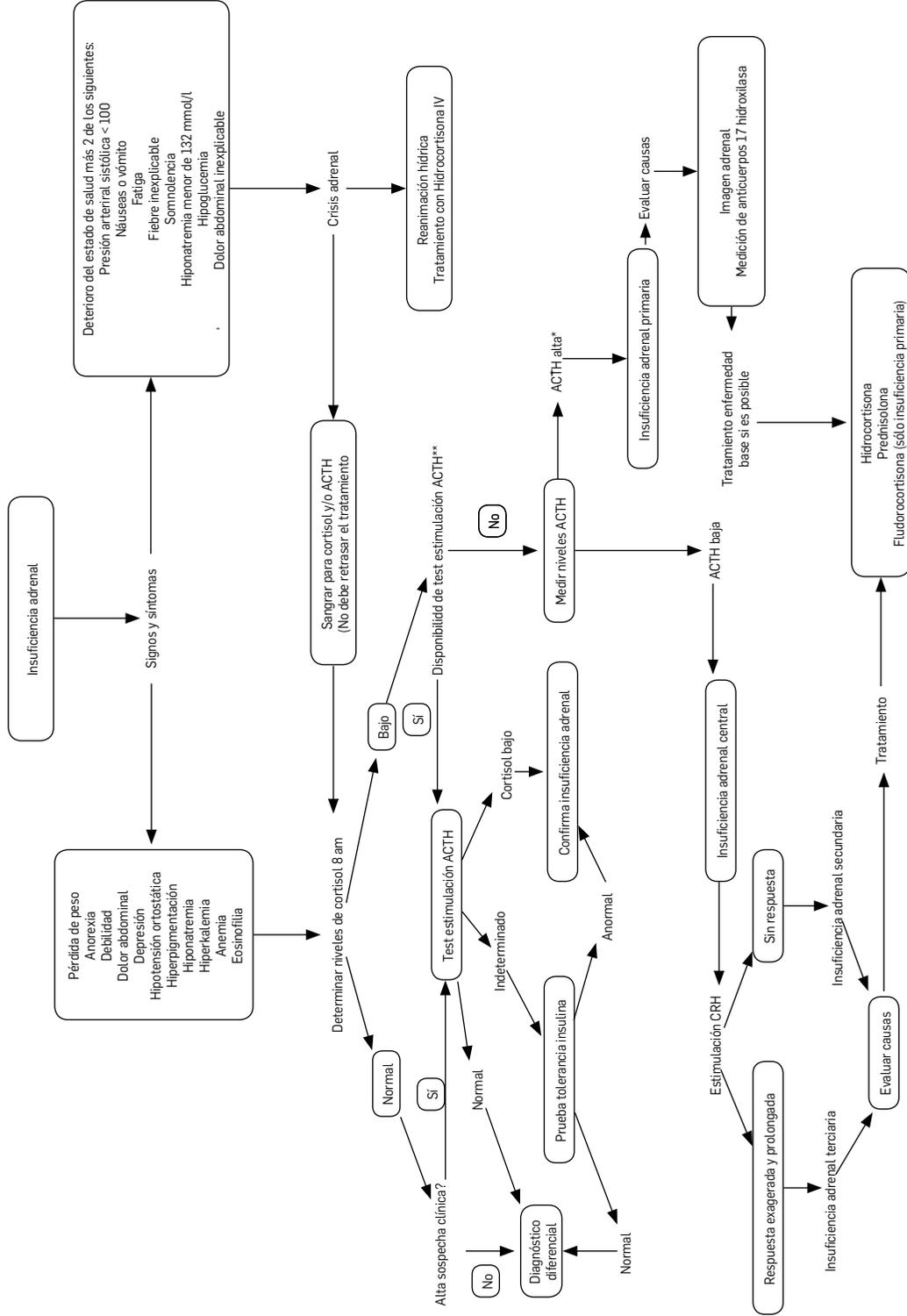
El reemplazo mineralocorticoide debe ser parte del tratamiento para los pacientes con insuficiencia adrenal primaria. La fludrocortisona es de elección a dosis de 0.05-0.2 mg/día y se debe acompañar de una dieta rica en sal y adecuada hidratación. Se debe monitorizar con los niveles de presión arterial, sodio y potasio.

El tratamiento de la insuficiencia adrenal se resume en la siguiente tabla.

Tabla 5. | **Dosis de esteroides de reemplazo para situaciones de estrés**

Tipo de procedimiento	Acción	Sugerida
Cirugía mayor	Hidrocortisona 100 mg IV o IM antes de iniciar anestesia	Infusión hidrocortisona 200 mg/día o 50mg c/6h por 24- 48 horas, o hasta que inicie vía oral. Luego esteroide oral al doble de la dosis usual por 24-48 horas y continuar dosis usual
Parto	Hidrocortisona 100 mg IV o IM al iniciar el trabajo de parto.	Luego del parto dar esteroide oral al doble de la dosis usual por 24 a 48 horas y luego continuar dosis usual.
Cirugía menor o cirugía dental mayor	Hidrocortisona 25-75 mg IV o IM antes de iniciar anestesia	Dar esteroide oral al doble de la dosis usual por 24 horas y luego continuar dosis usual.
Procedimientos gastro intestinales con laxantes.	Admisión hospitalaria para la preparación la noche anterior, dar Hidrocortisona 100 mg IV o IM y reponer líquidos endovenosos.	Dar esteroide oral al doble de la dosis usual por 24 horas y luego continuar dosis usual.
Manejo en casa de enfermedad aguda	Esteroides a doble dosis usual si temperatura >38°C o triple >39°C	Mantener por 2-3 días dosis inicial y luego continuar dosis usual.
Procedimiento dental	Dosis usual extra 1 hora antes del procedimiento.	Dar esteroide oral al doble de la dosis usual por 24 horas y luego continuar dosis usual.
Procedimiento menor	Usualmente no requiere ajuste	Dar dosis usual extra en caso de que tenga síntomas post procedimiento.
Crisis adrenal	Hidrocortisona 100 mg IV bolo	Inmediatamente hidrocortisona 200 mg IV infusión continúa por 24 horas luego reducir 100 mg IV por 24 horas por los siguientes días.

Infografía | Insuficiencia adrenal



** En caso de no disponer test estimulación ACTH, se recomienda combinar niveles de cortisol < 5mcg/dl con valores de ACTH para establecer diagnóstico
* ACTH > 2 veces del límite superior normales

Lecturas recomendadas

1. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Journal of internal medicine. 2014;275(2):104-15.
2. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. The lancet Diabetes & endocrinology. 2015;3(3):216-26.
3. Napier C, Pearce SH. Current and emerging therapies for Addison's disease. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2014;21(3):147-53.
4. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernas H, Quinkler M, Monson JP, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. Clinical endocrinology. 2015;82(1):2-11.
5. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014;383(9935):2152-67.
6. Stefan R, Bornstein, Bruno Allolio, Wiebke Arlt, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. December 2015. The journal of clinical endocrinology and metabolism, 101, 364-89.

Manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Alejandro Román-González

Profesor de Cátedra Universidad de Antioquia. Endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación

Caso clínico

Paciente de 40 años de edad con obesidad grado II e historia familiar en el padre de diabetes mellitus tipo 2. En un control se encontró con glucemia en 180 y HbA1c en 9.5%. Se inició manejo con dieta y estilo de vida. Asiste al primer control del programa de manejo de paciente con diabetes con una HbA1c de 9% y glucemia en 182. La microalbuminuria es negativa. No trae perfil lipídico. ¿Cuál es el manejo farmacológico de este paciente?

Metformina

Es el medicamento de elección para el manejo de la diabetes tipo 2. Suprime la producción hepática de glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo, interfiere con el metabolismo de la glucosa y el lactato en el tracto gastrointestinal (TGI) y parece aumentar las concentraciones del péptido relacionado con el glucagón tipo 1 (GLP-1) endógeno. Es una terapia buena, de fácil acceso, con bajo riesgo de hipoglucemia y puede usarse en combinación con todos los otros anti-diabéticos incluso con insulina. Lo único que obliga a suspender su uso continuo es la falla renal con depuración menor a 30 ml/min. Hay condiciones donde se recomienda no usarla como son la presencia de falla cardíaca **descompensada**, falla hepática aguda, falla renal aguda y condiciones

asociadas a acidosis láctica, situaciones que se presentan frecuentemente en el paciente hospitalizado, de allí la recomendación estadounidense de no usarla en el ámbito nosocomial. El sistema de salud incluye todas las concentraciones de metformina. Sin embargo, existen otras presentaciones en el mercado como tabletas de liberación prolongada o en polvo, y combinada con otros medicamentos como sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) e inhibidores de los cotransportadores de sodio glucosa (SGLT-2).

La práctica nuestra es iniciar con media a una tableta de 850 mg diaria por una semana con el almuerzo o cena y aumentar progresivamente la dosis hasta llegar a una tableta cada 12 horas en la segunda a tercera semana. De esta forma se minimiza la intolerancia gastroin-

testinal. Aunque la dosis máxima es 2550 mg (1 tableta de 850 mg cada 8 horas) es infrecuente que lleguemos a esta dosis, dado que la eficacia de esta dosis es muy similar a la de 1500 mg y usualmente si el paciente no está en metas de HbA1c se debe adicionar otra terapia. Además, dosis mayores pueden causar mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales. De las opciones terapéuticas existentes para la diabetes tipo 2 la metformina sigue siendo la medicación de elección por su perfil de seguridad, bajo costo y experiencia acumulada en el tiempo. La metformina no es un fármaco para perder peso. La reducción promedio con este medicamento es de 2 kilos, valor que clínicamente no es útil. Su uso en pacientes obesos solo está indicado para tratamiento de la prediabetes. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico se usa como co-adyuvante en la inducción de ovulación.

Intolerancia a la metformina:

El problema de esta terapia es la intolerancia gastrointestinal, que en algunos casos es tan grave e incómoda que puede llevar a la suspensión del medicamento. Se presenta diarrea entre el 12-53%, náusea y vómito en el 7-26%. Estos efectos usualmente desaparecen en el tiempo. Como estrategias podemos iniciar una tableta diaria por una semana y luego aumentar la dosis o cambiar el paciente a una dosis de liberación prolongada (diarrea 10-17%, náusea y vómito 7-9%) o combinarla con iDPP4.

Sulfonilureas

Estos medicamentos se unen a su receptor (SUR1) en la célula beta pancreática, despolarizándola y creando un influjo de calcio que resulta en secreción de insulina. Como ventajas tenemos la potencia y rapidez en el control glucémico y los años de experiencia con esta terapia. Como efecto adverso importante tenemos

la pérdida en el control glucémico a los 2 años de uso (por agotamiento de la célula beta), el mayor riesgo de hipoglucemias y el aumento en el peso corporal. Debe recordarse que ante la presencia de una hipoglucemia grave asociada a sulfonilureas el paciente requiere hospitalización por 72 horas para vigilancia por lo prolongado de su vida media y evaluación de la función renal, pues está contraindicada en pacientes con depuración menor de 50 ml/min.

La glibenclamida viene en presentación de tabletas de 5 mg, es la única opción de las sulfonilureas existente en el POS (hay otras sulfonilureas con ventajas adicionales que permite su uso en falla renal). Se recuerda que, aunque la dosis máxima descrita es de 20 mg/día, la dosis máxima real en la práctica diaria es de 10 mg/día, dado que por encima de este tratamiento aumentan marcadamente los efectos adversos. En nuestro medio se tienen otras sulfonilureas disponibles: glimepirida en tabletas de 2 y 4 mg y la glicazida de liberación prolongada en tabletas de 30 mg.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

El efecto incretina es aquel en el cual una carga oral de glucosa produce una mayor elevación en los valores de insulina que una carga intravenosa. Este efecto se explica por la secreción de hormonas gastrointestinales conocidas como GLP-1 y Polipéptido Inhibitorio Gástrico o Péptido Insulinotrópico Dependiente de Glucosa (GIP). Estas hormonas actúan mediante receptores acoplados a proteínas G en la superficie de la célula beta pancreática, estimulando la secreción de insulina (son responsables de la primera fase de la secreción de insulina). Además, actúan en el SNC generando saciedad y disminuyen el vaciamiento gástrico. Por ende contribuyen con la sensación de plenitud posprandial.

Los iDPP4 son fármacos orales que actúan impidiendo la degradación del GLP-1 mediante la inhibición de la enzima DPP 4, lo que genera un aumento modesto en los niveles de la incretina GLP-1, cuya vida media normalmente es de pocos segundos. Tienen la ventaja de no producir hipoglucemia (a no ser que se asocien con sulfonilureas o insulina), que son orales y tienen un efecto neutro sobre el peso. Los estudios recientes han demostrado seguridad cardiovascular con el uso hasta por 2-3 años. Sin embargo, existe controversia con respecto al aumento en las hospitalizaciones por falla cardíaca, en particular con saxagliptina. La disminución en los valores de HbA1c es en promedio de un 0.7%, teniendo en cuenta que será mayor la reducción entra más alto sea el valor inicial de la HbA1c. La ventaja importante de este medicamento es el uso oral, los pocos efectos adversos y la posibilidad de uso en falla renal. En el mercado tenemos disponible sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y vildagliptina, todos como presentación única o combinados con metformina.

Inhibidores del SGLT-2:

Los cotransportadores de sodio glucosa (SGLT) son simportadores de sodio y glucosa localizados en el intestino y en el riñón, allí permiten el paso del sodio y la glucosa del lumen hacia la célula. El SGLT-2 está localizado en el riñón y es responsable de absorber la mayoría de la glucosa filtrada (cerca de un 90%), el otro 10% es realizado por el SGLT-1. En estados de hiperglucemia sostenida, especialmente con valores mayores de 180 mg/dl, se pierde el límite renal de absorción de la glucosa y se produce glucosuria. En los pacientes diabéticos este fenómeno está alterado, dado que la reabsorción de glucosa está elevada, por un aumento en la actividad o de la expresión del SGLT2, lo cual contribuye a la hiperglucemia. Ahora bien, si se inhibe este

transportador, se puede eliminar glucosa por la orina y mejorar el control glucémico. Aunque lo normal sería pensar que la glucosuria puede tener efectos deletéreos teóricos, en el modelo natural de la inhibición del SGLT-2, la Glucosuria Familiar Aislada, a pesar de tener valores elevados de glucosuria, la función renal es normal y no tiene hiper o hipoglucemia. Esta condición es producida por mutaciones en el gen de este co-transportador, es heredada de forma autosómica recesiva y se encuentran valores de glucosuria hasta de 100 gramos/día.

Este modelo ha establecido las bases teóricas para que se desarrollaran medicamentos inhibidores de los SGLT2 (iSGLT-2), hoy en día conocidos como gliflozinas, de los cuales tenemos en Colombia: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. Estos medicamentos permiten eliminar glucosa en un valor de 60-90 gramos por día. Se estima que pueden disminuir la HbA1c en un 0.54% y controlan la glucemia en ayunas y la postprandial. No aumentan el peso y por el contrario pueden disminuirlo en un promedio de 2 a 3 kilogramos. Puede usarse combinado con metformina, sulfonilureas o insulina o como terapia de inicio.

Otros efectos benéficos descritos son la disminución en la presión arterial sistólica de unos 3-5 mmHg, un discreto descenso en los triglicéridos y el LDL y un aumento del HDL. El estudio *Empareg Outcome* con empagliflozina demostró en pacientes diabéticos de muy alto riesgo mejoría en el desenlace compuesto primario cardiovascular (14%) con disminución de la mortalidad cardiovascular (38%). Queda pendiente la publicación de estudios de desenlaces cardiovasculares para saber si este efecto es de clase o de molécula. La FDA aprobó empagliflozina como medicamento para disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes de muy alto riesgo y las guías canadienses de diabetes y las europeas de cardiología lo

recomiendan en esta misma población. Como efectos adversos se ha descrito un aumento en infecciones vaginales y urinarias, sin aumentar el riesgo de pielonefritis. Esta terapia puede usarse de forma crónica, independiente de si hay o no insulinopenia. Sin embargo, se requiere tener función renal normal (depuración mayor de 45 ml/min).

Análogos del GLP-1

Los análogos de GLP-1 permiten lograr concentraciones farmacológicas de esta incretina en sangre generando un control glucémico aceptable. Una ventaja importante de estos medicamentos es su efecto en el peso, de manera dosis dependiente, con una mayor efectividad que el Orlistat. En particular liraglutide en dosis de 3.0 mg (Saxenda) ha sido aprobado para el manejo de la obesidad en Estados Unidos y Europa. Adicionalmente, tienen un efecto benéfico sobre la presión arterial y el perfil lipídico. Con respecto al beneficio cardiovascular parecen existir diferencias con respecto a la vida media de estos medicamentos. Lixisenatide demostró seguridad cardiovascular, pero liraglutide demostró beneficio en el desenlace compuesto cardiovascular (13%) y semaglutide demostró seguridad y en análisis post-hoc mejoría en el desenlace cardiovascular (26%).

Las desventajas actuales son: que su aplicación es inyectada, su alto costo respecto a otros medicamentos hipoglucemiantes y la presencia de náuseas y vómito (usualmente en la primera semana. En la tabla 1 se muestran las presentaciones disponibles en nuestro medio. Sin embargo, son junto con insulina, los medicamentos más potentes y completos para el tratamiento de la diabetes.

Insulinas

Finalmente tenemos las insulinas, este es el medicamento más potente para controlar la glucemia con la ventaja que no tienen una dosis techo para alcanzar metas de HbA1c. Teóricamente todo paciente diabético podría llegar a requerir este tratamiento y de ahí el énfasis que vamos a hacer en manejar esta terapia adecuadamente.

Los avances en tecnologías recombinantes han permitido pasar de insulinas bovinas o porcinas con sus problemas inherentes de inmunogenicidad a insulinas humanas y de allí en los últimos 15 años a insulinas análogas. Las insulinas análogas han permitido una mayor facilidad en el manejo de la diabetes y de la insulinoterapia, mayor flexibilidad para los pacientes (especialmente aquellos que saben hacer conteo de carbohidratos) y una disminución en la tasa de hipoglucemias, especialmente las nocturnas y sintomáticas.

Actualmente tenemos disponibles múltiples tipos de insulina que pueden clasificarse según su farmacocinética en insulinas ultralentas (Glargina, Detemir, Glargina 300 y Degludec), lenta (NPH), rápidas (cristalina o regular) o ultrarápidas (Lispro, Aspart y Glulisina) o bien clasificarlas desde el punto de vista clínico en terapias basales (Glargina, Detemir, NPH, Degludec, Glargina 300) y en terapias prandiales (Cristalina, Lispro, Aspart y Glulisina). De uso infrecuente en nuestro medio tenemos las insulinas premezcladas con dosis fijas (una insulina basal con una insulina prandial) para uso dos o tres aplicaciones al día.

Las ventajas de la insulina hoy en día yacen no solamente en su eficacia sino en los avances técnicos que han permitido tener nuevas presentaciones como lapiceros con cartucho recargable o lapiceros prellenados biodegrada-

bles, lo cual permite una administración mucho más fácil y exacta, especialmente para pacientes con limitaciones osteo-musculares como aquellos con osteoartritis y artritis reumatoide o para personas con limitaciones visuales, dado que los lapiceros tienen clic audible al cuantificar la dosis. A su vez estos lapiceros requieren agujas, las cuales han avanzado en su miniaturización hasta llegar a 0.23 mm por 4 mm a 6 mm de longitud minimizando así el dolor y la posibilidad de quedar por fuera del espacio subcutáneo al administrarse.

Las indicaciones para el uso de insulina son: complicaciones agudas de la diabetes (como la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglicémico), glucemia al azar mayor de 350 o mayor de 300 en ayunas y el pobre control glucémico a pesar de tratamiento oral (HbA1c elevada pese al uso de 2 grupos de hipoglucemiantes a dosis alta) y/o inyectable en pacientes con diabetes tipo 2.

En pacientes con diabetes tipo 2 que requieran inicio de insulina, se puede iniciar como terapia basal en una dosis de 0.2 unidades/kg/día (generalmente se inicia con 10 unidades subcutáneas por día) o también podemos iniciarla como insulina prandial. Ambos esquemas están estudiados y validados en la literatura, pero la práctica clínica diaria, una mejor satisfacción, menos hipoglucemias y las recomendaciones de la ADA y de la AACE favorecen el inicio de un esquema basal.

Terapias menos usadas

Tiazolidinedionas

La controversia mundial con respecto a su seguridad cardiovascular produjo el retiro del mercado de la rosiglitazona y el uso menos frecuente de la pioglitazona. Estos fármacos son

agonistas de los receptores PPAR- γ (del inglés *Peroxisome-proliferator-activated-receptor γ*). Su efecto es aumentar la adipogénesis subcutánea, lo cual disminuye la síntesis de ácidos grasos libres, también mejoran la sensibilidad hepática y muscular a la insulina, haciéndola una alternativa útil en pacientes con intolerancia a la metformina y con resistencia a la insulina. Sin embargo, producen edema, aumento en el riesgo de falla cardíaca y su inicio de acción es lento. Adicionalmente su uso a largo plazo aumenta el riesgo de fracturas y podrían tener relación con tumores de la vejiga. Este perfil de riesgo hace que sean terapias de uso infrecuente y limitado al especialista.

Acarbosa

Es un medicamento efectivo para el control glucémico, especialmente el posprandial y tiene evidencia para la prevención de diabetes. Actúa al inhibir la alfa-glucosidasa impidiendo la degradación de carbohidratos en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la presencia de efectos adversos gastrointestinales (diarrea 31%, dolor abdominal 19% y flatulencia 74%) hacen que sea un tratamiento poco tolerado por los pacientes y por ende poco usado en la práctica clínica. Su presentación es en tabletas de 25, 50 y 100 mg, se inician con dosis bajas administrándose con el inicio de la comida principal. Puede aumentarse hasta 100 mg cada 8 horas.

Combinaciones futuras

Las combinaciones futuras son la mezcla de liraglutide e insulina Degludec en un mismo lapicero (Ideglira o Xultophy) o la combinación de insulina glargina con lixisenatide (Lixilan). Esta combinación permite tener dos medicamentos inyectables en el mismo lapicero, con excelente control de la glucemia basal y prandial, neutralización del aumento de peso inducido por insulina, mitigación de efectos adversos

gastrointestinales del GLP1 por una titulación lenta y bajo riesgo de hipoglucemia. Los estudios que avalan estos medicamentos son los estudios DUAL y LIXILAN.

Otros manejos farmacológicos complementarios

Aspirina: se recomienda en mayores de 50 años o si son menores de esta edad si tiene múltiples factores de riesgo cardiovascular

Estatina: se recomienda en pacientes de 40 a 75 años de edad el uso de estatina de moderada intensidad. Si el paciente tuvo un evento cardiovascular requiere terapia de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 40 mg/día)

Manejo de la presión arterial: se recomienda en la guía ADA 2017 que si no hay albuminuria se puede usar cualquiera de los 4 grupos aprobados (IECAS; ARA2, diuréticos tipo tiazida o calcio antagonistas no dihidropiridínicos). Si hay albuminuria se recomienda el uso de IECA o ARA2 como primera línea de tratamiento.

Puntos clave

El manejo farmacológico de la diabetes inicia con metformina. Si en el próximo control la glucemia esta por fuera de metas se debe intensificar la terapia con distintas alternativas basado en las características clínicas del paciente y del valor de HbA1c. Si la HbA1c es más de 8% en el control o al inicio se puede Usar iDPP4, iSGLT2, GLP-1 o insulina. Mi preferencia es usar un medicamento que afecte varios mecanismos de la fisiopatología de diabetes como un GLP1 o un iSGLT2, sin embargo hay sitios con accesos limitado a estos medicamentos por lo que siempre la insulina será un alternativa que bien usada es una excelente herramienta de manejo. La guía colombiana favorece como segunda

línea al manejo con iDPP4 y como alternativa el iSGLT2, sin embargo, esta guía fue previo a los estudios de desenlaces cardiovasculares. En pacientes con diabetes y evento cardiovascular debe usarse en Colombia hasta que tengamos más estudios empagliflozina o liraglutide. En el algoritmo 1 está mi propuesta de manejo de estos pacientes teniendo en cuenta que los iSGLT-2 son más baratos que los análogos de GLP-1 siendo estos medicamentos muy completos y una excelente droga en el tratamiento de la diabetes.

Tabla 1. | Presentaciones de análogos de GLP-1

Exenatide LAR (Bydureon®).

Lapicero 2 mg. Dosis 2 mg semanal

Liraglutide (Victoza®)

Lapicero 6 mg/ml por 3 ml.

Dosis: Inicio 0.6 mg la primera semana, luego aumento a 1.2 mg/día y luego a 1.8 mg/día. Cada lapicero dura 10 días a la dosis de 1.8 mg/día (3 lapiceros/mes)

Lixisenatide (Lyxumia®)

Lixisenatide pluma prellenada 50 mcg/ml (10 mcg/0.2ml)

Lixisenatide pluma prellenada 100 mcg/ml (20 mcg/0.2 ml)

Cada pluma trae 14 dosis

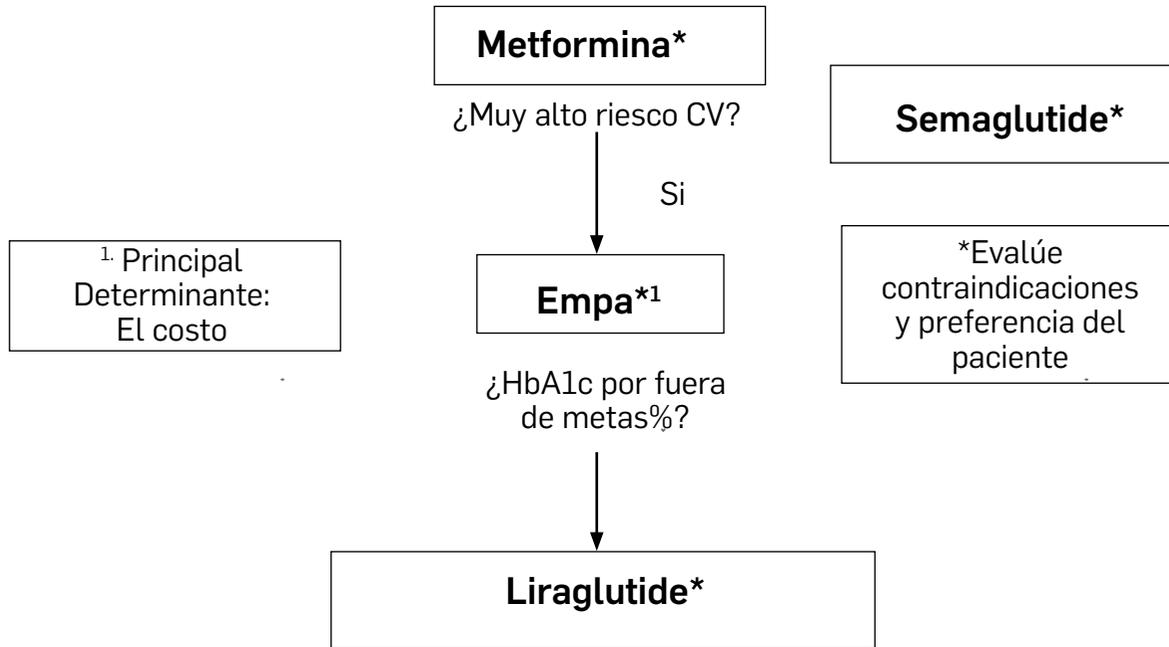
Se inicia 10 mcg una vez al día por 14 días y luego se aumenta a 20 mcg/día

Dulaglutide (Trulicity®)

Lapicero 0.75 mg y 1.5 mg.

Dosis 0.75 mg semana o 1.5 mg/semana según control glucémico.

Algoritmo 1. | Manejo de diabetes con un evento cardiovascular



Lecturas recomendadas

1. Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017.
2. Ministerio de Salud Y Protección social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía N GPC-2015-51. Edición 1.

Enfoque del paciente con trombocitopenia

Huxlhey Braulio Cabrera García

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Las plaquetas provienen de la fragmentación de los megacariocitos, producidos en la médula ósea por estímulo de la trombopoyetina (hormona de producción hepática); su vida media es de alrededor de 7 a 10 días y tienen un papel fundamental en la integridad endotelial, lo que refleja su rol en el mantenimiento de la hemostasia primaria.

La trombocitopenia se define como el recuento plaquetario por debajo del percentil 2.5 de la curva de distribución normal poblacional, que corresponde a valores absolutos inferiores a $150.000/\text{mm}^3$ (NHANES III). Es un motivo frecuente de evaluación por parte de los servicios de medicina interna y hematología. La búsqueda del trastorno primario es el pilar fundamental en el abordaje de este hallazgo.

La trombocitopenia es evidente cuando la magnitud causada por determinado proceso fisiopatológico sobrepasa la capacidad de producción plaquetaria de la médula ósea (ver tabla No. 1). No es inusual en la práctica clínica que haya más de un mecanismo implicado.

Existen muchas causas de trombocitopenia, pero para estrechar de forma rápida del abanico

de las posibilidades diagnósticas se sugiere el siguiente enfoque secuencial:

1. Confirme la trombocitopenia e identifique al mismo tiempo otras alteraciones hematológicas concomitantes

Es necesario descartar **pseudotrombocitopenia**, un fenómeno ex vivo que se presenta cuando se utiliza EDTA para la toma de la muestra. Es causado por la circulación de anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra glicoproteínas de membrana que se exteriorizan cuando se exponen a dicho anticoagulante, favoreciendo la formación de acúmulos de plaquetas que el contador automático identifica en algunas oportunidades como leucocitos (causando pseudoleucocitosis con predominio de neutrófilos). Su incidencia varía en la población gene-

Tabla No. 1. | **Mecanismos causales de trombocitopenia.**

Evento fisiopatológico primario	Ejemplos
Aumento de la destrucción mediada de forma inmune	TI (primaria o secundaria – LES, SAF, VIH, Hepatitis C, <i>H. pylori</i> , LLC), HIT, síndrome de <i>Evans</i> , asociada a medicamentos. Púrpura postransfusional.
Aumento de la destrucción de forma no inmune	Microangiopatías trombóticas (PTT, SHU, MATMC, HELLP, crisis renal de esclerosis sistémica, HTAM, síndrome antifosfolípidos catastrófico), CID, linfocitosis hemofagocítica, dispositivos (BCIAP, DAV), Bypass cardiopulmonar, valvulopatías, aneurismas, malformaciones vasculares, síndrome de <i>Kasabach-Merritt</i> .
Disminución de la producción	Hepatopatía crónica (disminución de la producción de trombopoyetina), enfermedades primarias de la médula ósea (enfermedades linfocíticas y mieloproliferativas, mielodisplasia, mieloptosis, aplasia), tóxicos (incluye medicamentos, quimioterapia y radioterapia), deficiencia de hematínicos (Vitamina B12, ácido fólico), Parvovirus B19. Alteraciones congénitas: Anomalía de <i>May-Hegglin</i> , síndrome de <i>Bernard-Soulier</i> , síndrome de <i>Fechtner</i> , síndrome de <i>Sebastian</i> , síndrome de <i>Epstein</i> , síndrome de plaquetas grises (suelen cursar con plaquetas gigantes), síndrome de <i>Wiskott-Aldrich</i> , enfermedad de VW-2B, macrotrombocitopenia mediterránea, síndrome TAR o agenesia del radio con trombocitopenia (suelen cursar con plaquetas de tamaño normal).
Redistribución – secuestro	Hiperesplenismo
Dilucional	Reanimación intensiva (trauma o <i>shock</i>)
Pseudotrombocitopenia	Uso de EDTA para la toma de muestra

TI: Trombocitopenia inmune, **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico, **SAF:** Síndrome anti-fosfolípidos, **LLC:** Leucemia linfocítica crónica, **HIT:** trombocitopenia inducida por heparina, **PTT:** púrpura trombocitopénica trombótica, **SHU:** síndrome hemolítico urémico, **MATMC:** microangiopatía trombótica mediada por complemento (o también llamado síndrome hemolítico urémico atípico), **HELLP:** (Hemólisis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count), **HTAM:** Hipertensión arterial maligna, **CID:** coagulación intravascular diseminada, **BCIAP:** balón de contrapulsación intra-aórtico, **DAV:** dispositivo de asistencia ventricular. **VW-2B:** *Von Willebrand* 2B. El síndrome de *Kasabach-Merrit* corresponde a un tumor de estirpe vascular con trombocitopenia y coagulopatía de consumo.

Adaptado de *Hernandez, E, Talamanates E, Kirmis E. An Approach to Thrombocytopenia in the Hospital. Hosp Med Clin 2 (2013) e422–e436*

ral entre 0.09 al 0.21% y logra explicar entre el 15 y 30% de las trombocitopenias aisladas. Otro evento causal de pseudotrombocitopenia mediada por EDTA es el satelitismo plaquetario, en el cual el anticoagulante promueve la aparición de anticuerpos anti GIIb/IIIa, haciendo que las plaquetas se adhieran a los neutrófilos y monocitos (vía receptor Fc leucocitario).

En este punto es importante realizar un **recuento plaquetario con citrato** (tubo de tapa azul), y en caso de confirmarse un recuento plaquetario bajo se complementa el estudio con un **extendido de sangre periférica**; con éstos es posible descartar pseudotrombocitopenia, y diferenciar entre trombocitopenia aislada y la relacionada con otros trastornos sistémicos,

dado que algunos hallazgos (otras citopenias o alteraciones morfológicas distintivas) pueden sugerir una causa específica (ver figura No 1).

2. Evalúe la magnitud de la trombocitopenia y el riesgo de sangrado.

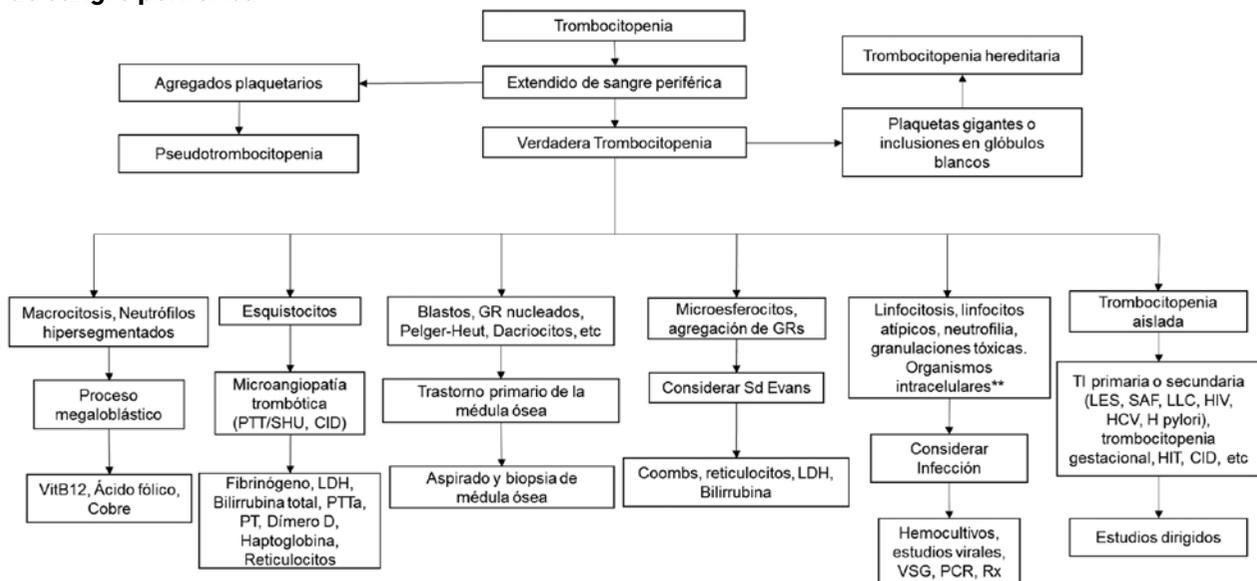
Por consenso se ha clasificado de acuerdo al recuento plaquetario como:

- Trombocitopenia leve: conteos entre 100.000 y 150.000/mm³.
- Trombocitopenia moderada: conteos entre 50.000 y 100.000/mm³. Hace susceptibles al sangrado a pacientes que requieran procedimientos ortopédicos, cardiovasculares o del neuroeje (incluyendo anestesia regional). No suele relacionarse con sangrado espontáneo, y en caso de presentarse se debe sospechar un trastorno cualitativo plaquetario asociado.
- Trombocitopenia severa: conteos inferiores a 50.000/mm³. Este límite se ha conocido

de forma tradicional como rango hemostático, dado que por debajo de éste valor se contraindican procedimientos quirúrgicos, la anticoagulación y el riesgo de sangrado aumenta significativamente (aunque no hay un patrón lineal, el riesgo está influenciado por la condición clínica), por lo que los pacientes suelen cursar con epistaxis, gingivorragia, petequias, equimosis, melenas, hematoquezia y menorragia. El sangrado inmotivado que amenaza la vida suele presentarse con recuentos plaquetarios menores de 20.000/mm³ (y especialmente menores de 10.000/mm³). La presencia de púrpura húmeda (sangrado por mucosa nasal u oral) debe alertar sobre el alto riesgo de sangrado en especial en el SNC.

- En algunas oportunidades descensos importantes del recuento plaquetario pero con nadir dentro del rango de referencia pueden considerarse significativos si el contexto clínico lo sugiere.

Figura No 1. | **Enfoque del paciente con trombocitopenia. Importancia del extendido de sangre periférica**



** Malaria, Babesiosis o Erliquisosis. Los pacientes con TI pueden tener plaquetas grandes.

Adaptado de Stasy R. *How to approach thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:191-7.*

La identificación de los pacientes con alto riesgo de sangrado es importante dada la probable necesidad de requerir terapia transfusional o terapéutica específica de forma emergente según la causa.

3. Revise de forma dirigida la historia clínica

El abordaje adecuado de cualquier paciente parte de una historia clínica completa; una vez

se confirma la trombocitopenia y se ha evaluado el riesgo del sangrado es necesario revisar el historial de síntomas, antecedentes, signos clínicos y ayudas diagnósticas disponibles. En ese momento se podría hacer un interrogatorio dirigido ante la carencia de datos o alguna inconsistencia. Un aspecto de vital importancia es la evaluación de los hemogramas previos del paciente, dado que con este dato se podría hacer una aproximación a la cronología del evento. Se proponen como cardinales los siguientes datos (ver tabla No 2):

Tabla No. 2 | **Elementos relevantes de la historia clínica para la evaluación del paciente con trombocitopenia**

Historia	<p>Síntomas de sangrado: epistaxis, sangrado gingival, menorragia, petequias, equimosis, hematoquezia, melenas</p> <p>Retos hemostáticos: nacimiento, trauma, extracciones dentales, cirugías previas</p> <p>Fiebre. Viaje a zonas endémicas de Arbovirus, Erliquiosis, Malaria o Babesiosis.</p> <p>Historia de transfusiones o tatuajes</p> <p>Consumo de alcohol o sustancias psicoactivas</p> <p>Enfermedad hepática, hepatitis</p> <p>Factores de riesgo para VIH</p> <p>Antecedentes farmacológicos: en especial inhibidores de la función plaquetaria, suplementos herbales, agua tónica (Quinina), vacunas recuentes. Ver tabla 3.</p> <p>Hospitalizaciones recientes, exposición a heparina</p> <p>Historia familiar de sangrado</p> <p>Fecha de última menstruación. Complicaciones obstétricas previas.</p> <p>Revisión por sistemas detallada (neoplasias, infecciones, enfermedades reumatológicas)</p>
Examen físico	<p>Palidez, Taquicardia</p> <p>Petequias, púrpura, equimosis, hemorragias en astilla, sangrado por mucosas</p> <p>Adenopatías o visceromegalias</p> <p>Estigmas de hepatopatía crónica</p> <p>Soplo cardíaco</p>

Adaptado de Hernandez, E, Talamanates E, Kirimis E. *An Approach to Thrombocytopenia in the Hospital. Hosp Med Clin 2 (2013) e422–e436*

Tabla 3. | **Medicamentos comúnmente asociados con trombocitopenia y mecanismo implicado.**

Medicamento	Mecanismo
Abciximab	Inmune
Acetaminofén	Inmune (con un metabolito)
Alentuzumab	Similar a TI
Amiodarona	Inmune
Antibióticos B-lactámicos	Inmune
Carbamazepina	Inmune
Ceftriaxona	Inmune
Daptomicina	Supresión medular (dependiente de dosis)
Eftifibatide	Inmune
Etambutol	Inmune
Furosemida	Inmune
Sales de oro	Supresión medular
Haloperidol	Inmune
Heparina	HIT
Ibuprofeno	Inmune (con medicamento o metabolitos)
Irinotecan	Inmune
Levofloxacina	Inmune
Linezolid	Supresión medular (dependiente de dosis)
Vacunas (MMR)	Similar a TI
Mirtazapina	Inmune
Naproxeno	Inmune (con un metabolito)
Oxaliplatino	Inmune
Penicilina	Inmune
Fenitoína	Inmune
Piperacilina	Inmune
Quinidina	Inmune
Quinina	Inmune
Ranitidina	Inmune
Rifampicina	Inmune
Simvastatina	Inmune
Sulfonamidas	Inmune
Suramina	Inmune
Tirofibán	Inmune
Trimetoprim-Sulfametoxazol	Inmune (contra Sulfametoxazol)
Ácido Valproico	Supresión medular (dependiente de dosis)
Vancomicina	Inmune

MMR: Sarampión, Rubéola y Paperas. Para que se atribuya la trombocitopenia al fármaco se requiere que: el uso del medicamento preceda la aparición del descenso plaquetario, debe haber mejoría (sostenida y completa) con la suspensión, no hay otro fármaco que explique el hallazgo (no se usaron antes o el recuento plaquetario permaneció normal tras continuarlo o reintroducirlo), y se deben excluir otras causas de trombocitopenia (**es un diagnóstico de exclusión**). Los medicamentos en negrilla tienen mayor número de reportes

Tomado de George J, Arnold D. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. UpToDate, Last topic update: Nov 14, 2016.

4. Ubique a su paciente de acuerdo al escenario clínico y descarte causas potencialmente fatales

Las causas de trombocitopenia son distintas dependiendo del contexto clínico donde se evalúe, ya sea unidad de cuidado intensivo – urgencias, sala general o el escenario ambulatorio (ver tabla No 4). **Descarte embarazo** (mujeres en edad fértil) y causas potencialmente fatales. Cabe anotar que todo paciente con trombocitopenia debe tener serología para **VIH** dado el

giro al enfoque que puede generar este estudio en caso de ser positivo (política de tamizaje universal).

5. Confirme la causa

Quizás con el ejercicio hecho previamente ya exista con alta probabilidad una o varias causas probables. Dirija las ayudas diagnósticas de acuerdo a la sospecha (uso racional de ayudas diagnósticas), se propone un esquema básico en la Tabla No 5.

Tabla No 4. | Escenarios particulares en el paciente con trombocitopenia

Escenario clínico	Entidades
Unidad de cuidado intensivo	Infecciones graves (CID, hiperesplenismo, supresión medular, efecto de medicamentos, linfocitosis hemofagocítica) PTT, SHU, MATMC Trombocitopenia dilucional (reanimación) Enfermedad hepática grave Enfermedad hemato-oncológica grave o en QT
Paciente con cardiopatía	<i>Bypass</i> aortocoronario, HIT , dilucional, inhibidores de la GIIb/IIIa o asociada a otros medicamentos
Embarazo	Trombocitopenia gestacional (5% de las mujeres embarazadas), HELLP , Pre-eclampsia, PTT/SHU , TI, abrupcio de placenta (con o sin CID)
Trombosis asociada	HIT , HPN, SAF. Menos frecuente: microangiopatías trombóticas, CID .
Ambulatorio	TI, medicamentos, infecciones (VIH, Hepatitis C, H. pylori, CMV, VEB), enfermedades del tejido conectivo (LES, AR, SAF), hiperesplenismo, síndrome mielodisplásico, vacunación, trombocitopenia congénita, ICV.

QT: Quimioterapia, **HPN:** Hemoglobinuria paroxística nocturna, **CMV:** Citomegalovirus, **VEB:** Virus de Ebstein Barr, **AR:** Artritis reumatoide, **ICV:** Inmunodeficiencia común variable. En negrilla se destacan las causas potencialmente fatales, la identificación rápida de las mismas permitirá una intervención oportuna.

Adaptado de Stasy R. *How to approach thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:191-7*

Tabla No 5. | **Estudios diagnósticos opcionales de acuerdo a la sospecha**

Sospecha	Estudio diagnóstico
Microangiopatía trombótica	Recuento de esquistocitos, Haptoglobina, recuento de reticulocitos, Bilirrubina total y directa (la diferencia muestra el valor de la indirecta), LDH. ADAMTS13 (no necesario para instaurar manejo)
CID	PT, PTT (prolongados), Fibrinógeno (disminuido), Dímero D (elevado)
Hepatopatía crónica	Perfil hepático completo. Ecografía de abdomen, elastografía, RMN, <i>Doppler</i> de circulación portal. Serologías para virus hepatotropos.
Megaloblastosis	Ácido fólico, Vitamina B12 (ácido metil-malónico y homocisteína), Cobre
HIT	Anticuerpos anti-IF4 (sólo en casos de probabilidad intermedia)
LES	ANA, antiDNA
SAF	Anticoagulante lúpico, Anti-cardiolipinas IgM e IgG, anti-B2 glicoproteína 1 IgM e IgG
Gammapatía monoclonal	Electroforesis de proteínas, inmunofijación
Aplasia medular, síndrome linfoma o mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, enfermedad de depósito (Ej Enf de Gaucher), Mieloptisis (compromiso tumoral metastásico, infecciones), linfocitosis hemofagocítica	Aspirado y biopsia de médula ósea (con sus respectivos estudios complementarios: histopatología, tinciones, citometría, cariotipo, citogenética, mielocultivos, etc). <i>Si aplica:</i> biopsia de ganglio linfático, citometría de flujo en sangre periférica.
HPN	Citometría de flujo (CD55, CD59)

Adaptado de Wong E, Rose M. *Why Does My Patient Have Thrombocytopenia?*. *Hematol Oncol Clin N Am* 26 (2012) 231–252

El diagnóstico de trombocitopenia inmune **es un diagnóstico de exclusión**, es decir, sólo si no se identifica una causa después una evaluación juiciosa. Los estudios mínimos requeridos (adicionales al recuento de plaquetas con Citrato, el extendido de sangre periférica, el test de embarazo si aplica y la serología para VIH) para contemplar esta posibilidad diagnóstica incluyen:

- Serología para Hepatitis C
- Ecografía abdominal total
- Rx de tórax
- Anticuerpos anti-nucleares
- Hemoclasificación (incluyendo RH)

- Coombs directo
- Estudio de médula ósea (si mayor de 60 años) *
- En caso de dispepsia: ETDS o estudio en aliento para *H. pylori* *
- Medición de Inmunoglobulinas*

* Opcionales, controversiales.

6. Inicie terapia de acuerdo a la etiología

En la tabla No 6 se resumen las intervenciones terapéuticas de elección de acuerdo a la noxa causal de la trombocitopenia (se enumeran las causas más frecuentes en el contexto agudo).

Tabla No 6. | Principales causas de trombocitopenia y su respectivo manejo

Enfermedad	Terapia
TI	Si recuento plaquetario $<30.000/\text{mm}^3$ sin sangrado considere inicio de esteroides; en caso de no respuesta o requerir procedimiento quirúrgico se puede considerar Inmunoglobulina. En caso de presentar sangrado: transfusión de plaquetas, esteroides (IV) e Inmunoglobulina. Descartar causas secundarias.
Asociada a medicamentos	Suspender probable agente causal y observación
Infecciones	Soporte, manejo específico
CID	Soporte. Manejo de la causa subyacente (infección, leucemia promielocítica, trauma, calamidad obstétrica, etc)
Microangiopatías trombóticas	PTT/SHU/MATMC: Soporte, plasmaféresis. En MATMC se postula el uso de Eculizumab. Crisis renal de esclerosis sistémica: Captopril. HTAM: Terapia antihipertensiva. SAF catastrófico: anticoagulación, terapia inmunomoduladora
HIT	Suspender heparina (contraindicación para uso futuro), terapia anticoagulante (Argatrobán, Fondaparinaux)
Leucemia, Linfoma, Mielodisplasia, Gammapatía monoclonal	Manejo quimioterapéutico específico
Enfermedad megaloblástica	Reposición de micronutriente carente
Linfocitosis hemofagocítica	Terapia de la noxa causal. Esteroides, Inmunoglobulina.
Pre-eclampsia, HELLP, abrupcio de placenta	Terminación del embarazo
HPN	Considerar uso de Eculizumab (si hay indicación).

Perlas Clínicas:

- Rara vez el secuestro esplénico explica recuentos plaquetarios menores a $50.000/\text{mm}^3$. En dicho caso será necesario descartar otras causas adicionales.
- La trombocitopenia gestacional suele presentarse hacia el tercer trimestre de embarazo y rara vez cursa con recuento plaquetario menor a $70.000/\text{mm}^3$; en caso de sobrepasar éste umbral deben buscarse otras causas.
- Rara vez un Síndrome antifosfolípidos cursa con un recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$. A pesar de los bajos conteos no hay asociación con sangrado.
- Contraindicación para transfusión de plaquetas: HIT, microangiopatías trombóticas (a menos que se asocien a sangrado sin otra causa que lo explique) y PTI (usar solo en casos de extrema urgencia, dado el riesgo de acentuar el fenómeno inmunológico).
- Los pacientes con diagnóstico de HIT deben recibir anticoagulación sin tener en cuenta el recuento plaquetario.

Lecturas recomendadas

1. Dadas las limitaciones de esta publicación sugerimos a los lectores complementar el estudio con los siguientes textos:
2. How to approach thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:191-7
3. Hernandez, E, Talamanates E, Kirimis E. An Approach to Thrombocytopenia in the Hospital. Hosp Med Clin 2. 2013; e422–e436
4. Wong E, Rose M. Why Does My Patient Have Thrombocytopenia?. Hematol Oncol Clin N Am 26. 2012; 231–252
5. George J, Arnold D. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. UpToDate, Last topic update: Nov 14, 2016.
6. Sekhon S, Roy V. Thrombocytopenia in adults: A practical approach to evaluation and management. South Med J. 2006 May;99(5):491-8; quiz 499-500, 533.
7. Arnold D, Lim W. A rational approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia in the hospitalized patient. Semin Hematol. 2011 Oct;48(4):251-8.

De igual forma se sugiere revisar de forma detalla cada una de las patologías que causan trombocitopenia.

Enfoque del paciente con anemia

Paola Pizano

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Edwin Uriel Suárez M.

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

La anemia es la alteración hematológica más frecuente que enfrenta el clínico en su práctica diaria. La historia clínica sistemática permitirá guiar la interpretación del hemograma, el recuento de reticulocitos y el extendido de sangre periférica, herramientas que permitirán una aproximación diagnóstica inicial. El objetivo de esta revisión es plantear un abordaje diagnóstico al paciente con anemia y revisar a través de cuestionamientos las consideraciones más relevantes de esta afección.

Definición

La anemia se define como la disminución en la masa eritrocitaria, situación que se ve reflejada en el descenso de la hemoglobina y el hematocrito, medidas que dependen principalmente de la distribución *Gaussiana* de la población estudiada, según la edad y género principalmente. Los puntos de corte actuales según el género comprenden de 13 a 14.2 g/dL en hombres y de 11.6 a 12.3 g/dL en mujeres. Según la Organización Mundial de la Salud, unos niveles <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, hacen el diagnóstico de anemia. Algunas series sugieren que la hemoglobina en afroamericanos tiende a ser menor (0.8 a 0.7g/dL), quizás por la alta frecuencia de α -talasemia en estos pacientes.

Fisiopatología

La producción de eritrocitos maduros se logra a través de la eritropoyesis, proceso regulado mediante el cual las células madre en la médula ósea son estimuladas por la eritropoyetina (EPO) y otros factores que facilitan la diferenciación de las células inmaduras a los precursores de glóbulos rojos (reticulocitos, caracterizados por tener RNA residual) y finalmente, a eritrocitos, (fig. 1) que con una vida promedio de 100 a 120 días, finalmente son removidos de la circulación por el sistema retículo endotelial. En un estado de equilibrio, la producción y destrucción de los glóbulos rojos es equivalente, este punto es fundamental para entender los mecanismos de génesis y perpetuación de la anemia, que se resumen en tres categorías: disminución

en la producción (trastornos hipoproliferativos), aumento en la destrucción (hemólisis) o pérdidas agudas o crónicas por hemorragia.

Presentación clínica

Existen puntos clave en la historia clínica que pueden orientar hacia la causa subyacente de la anemia: el uso de algunos fármacos puede producir depresión de la médula ósea o hemólisis, la historia de exposición ocupacional a plomo u otros elementos podría relacionarse con toxicidad medular, un pobre estado nutricional en el paciente hace pensar en causas carenciales, la presencia de pica (hielo o maizena) sugiere ferropenia, por último, la existencia de historia familiar de anemia debe hacer considerar causas heredables como las talasemias o esferocitosis en formas leves de aparición en la adultez.

Los síntomas del síndrome anémico dependen de tres variables principalmente: el grado de la anemia, la velocidad de instauración y el estado basal de salud del paciente (demanda de oxígeno). Es mucho menos probable que un paciente presente síntomas si el trastorno aparece progresivamente, pues los mecanismos compensatorios intentarán mantener la homeostasis y con ello se modularán las manifestaciones.

La disnea, la fatiga, los signos de estado hiperdinámico (pulsos saltones, palpitaciones, taquicardia, soplo diastólico de *Cabot Locke*), la palidez mucocutánea, la ictericia (hemólisis), la queilitis angular y la koiloniquia (ferropenia) pueden estar presentes en grados variables. El espectro grave de la enfermedad puede incluir letargia, confusión, falla cardíaca, angina, arritmias e incluso infarto de miocardio (tipo 2). Por su parte, la esplenomegalia tendrá relación con ciertos trastornos según el momento de aparición, si es temprana sugerirá anemia hemolítica congénita como talasemia, anemia falciforme o

esferocitosis hereditaria; si es de aparición tardía, deberá considerarse anemia hemolítica autoinmune o enfermedad mieloproliferativa.

Abordaje diagnóstico

Existen varias formas de hacer el abordaje inicial del paciente con anemia, la evaluación del volumen corpuscular medio (VCM) es una de ellas, clasificándola en anemia microcítica (< 80 fL), normocítica (80-100 fL) o macrocítica (>100 fL). Esta será la principal estrategia utilizada para esta revisión. El algoritmo 1 y la tabla 1 resumen y puntualizan las etiologías relacionadas con este enfoque y describen los pasos subsecuentes en la evaluación.

Anemia Microcítica

1. ¿Tiene el paciente deficiencia de hierro?

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia microcítica y la medición de la ferritina es fundamental para el diagnóstico. Existen varios puntos de corte para ferropenia que varían en sensibilidad y especificidad, el límite de 30 ug/L (S 92% y E 83%) en el contexto de anemia, tiene un muy buen rendimiento diagnóstico. Sin embargo, algunos pacientes con comorbilidades como la enfermedad renal crónica (ERC) tienen un punto de corte diferente (Tabla 2). En ese orden de ideas, es poco probable cursar con anemia ferropénica si se esta frente a una ferritina >100 ug/L, incluso en el contexto de inflamación, no siendo así para valores más bajos, donde esta situación es debatida (la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda positivo pudiendo ocultar un verdadero valor bajo basal). Cabe resaltar que los demás estudios que incluye la ferrocinética (ej. saturación de transferrina, hierro sérico), no aportan un mayor rendimiento que ayude a discriminar entre la ferropenia y

Tabla 1. | **Utilidad del volumen corpuscular medio y el ancho de distribución eritrocitaria en el diagnóstico de anemia**

	VCM bajo (<80 fL)	VCM normal (80-99 fL)	VCM alto (>100 fL)
ADE Normal	Anemia de enfermedad crónica α-β Talasemia (trazo) Hemoglobina E (trazo)	Pérdidas sanguíneas agudas Anemia de enfermedad crónica Anemia de enfermedad renal	Anemia aplásica Hepatopatía crónica Quimioterapia, antivirales o alcohol
ADE Elevado	Deficiencia de hierro Anemia falciforme β - talasemia	Deficiencia temprana de hierro, ácido fólico o vitamina B12 Anemia dimórfica (ej. deficiencia de hierro + deficiencia de folatos) Anemia falciforme Hepatopatía crónica Mielodisplasia	Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 Anemia hemolítica autoinmune Quimioterapia citotóxica Hepatopatía crónica Mielodisplasia

Tabla 2-. | **Puntos de corte de ferritina para el diagnóstico de ferropenia en diferentes escenarios**

Variable	Valor en µg/L
Deficiencia de hierro	<15
Anemia por deficiencia de hierro	<30
Deficiencia de hierro en enfermedad renal crónica	<100
Enfermedad renal crónica en hemodiálisis	<200

la anemia por enfermedad crónica. En ambas situaciones la concentración de hierro sérico y la saturación de transferrina están reducidas reflejando la deficiencia absoluta de hierro en la ferropenia, y la captura del hierro por el sistema retículo endotelial en la hipoferremia propia de la enfermedad crónica. Por su parte, la medición de los receptores solubles de transferrina si son útiles para discriminar entre ambos trastornos pues se incrementan en la deficiencia de hierro (Tabla 3).

La anemia ferropénica es entonces la principal causa de anemia hipoproliferativa, seguida por la anemia de la enfermedad crónica y la de ERC. Su principal etiología en el paciente adulto son las pérdidas gastrointestinales, y en la mujer adicionalmente deben considerarse las

pérdidas ginecológicas. Existen algunas claves que ayudan a diferenciar este trastorno de los demás: la anemia ferropénica generalmente se asocia a bajo VCM y es heterogénea (aumento del ancho de distribución eritrocitaria, ADE), el extendido de sangre periférica demuestra poikilocitosis y/o anisocitosis y puede haber trombocitosis reactiva.

2. Si se descartó deficiencia de hierro, ¿Es la microcitosis reciente o de larga data?

Si la microcitosis es una condición de larga data (varios años) deberá considerarse una alteración congénita y entre ellas, la más relevante será la talasemia. A diferencia de la anemia ferropénica, en este trastorno el conteo de glóbulos rojos es alto y puede encontrarse microcitosis sin anemia (aunque la policitemia asociada a la ferropenia también podría cursar con esta característica). En el extendido de sangre periférica el punteado basófilo y las células en diana son los hallazgos más relevantes. A su vez, la relación entre el VCM/Recuento de glóbulos rojos (índice de *Mentzer*) < 13 está a favor de talasemia sobre ferropenia, pero no es un cálculo sensible ni específico; otros algoritmos más complejos (*England*) han sido propuestos con mejor rendimiento. La talasemia se define entonces como una hemoglobinopatía explicada por la disminución en la producción de cualquiera de las

Tabla 3. | **Niveles séricos que diferencian anemia por enfermedad crónica de anemia por deficiencia de hierro**

Variable	Anemia por Enfermedad Crónica	Anemia por Deficiencia de Hierro	Ambas condiciones*
Hierro	Reducido	Reducido	Reducido
Transferrina	Reducida o normal	Aumentada	Reducida
Saturación o transferrina	Reducida	Reducida	Reducida
Receptor soluble de transferrina	Normal	Aumentado	Normal o aumentado
Relación del log del receptor soluble de transferrina/ferritina	Baja (<1)	Alta (>2)	Alta (>2)
Niveles citoquinas	Aumentados	Normales	Aumentados
Ferritina	Normal a aumentada	Reducida	Reducida a normal

*Paciente con ambas condiciones incluyen aquellos con anemia por enfermedad crónica y deficiencia de hierro real
Tomada y modificada de Weiss, G., Goodnough, L.T. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23

cadena de globina (α talasemia o β talasemia) o por una alteración estructural de las mismas (ej. Hemoglobina E). Esta situación resulta en microcitosis y tiene una alteración característica en la electroforesis de hemoglobina que guía el diagnóstico. Sin embargo, la α talasemia es la excepción, pues requiere siempre de un estudio genético para confirmarse.

La mayor parte de la hemoglobina A, (hemoglobina normal en el adulto), esta formada por cantidades iguales de α y β globinas ($\alpha_2\beta_2$). La α talasemia se produce por mutación en cualquiera de los 4 genes que codifican para la cadena α globina, esto se traducirá en una presentación clínica amplia que abarca desde el portador silente (mutación en 1 de 4 genes), trazo talasémico (mutación en 2 de 4 genes, caracterizado por anemia y microcitosis leve), exceso de cadenas β con la formación de tetrámeros: hemoglobina H (mutación en 3 de 4 genes, con anemia grave y microcitosis) y por último el *hydrops fetalis* que es incompatible con la vida (hemoglobina *Bart*: mutación en todos los genes).

Las β talasemias, tienen una expresión clínica menos compleja pues solo hay 2 genes implicados, que de mutarse se traducirá en: trazo talasémico (1 de 2 genes mutados) o enfermedad sintomática (mutación en ambos genes), se ha descrito una forma conocida como talasemia intermedia en la cual el paciente aun tiene capacidad de síntesis residual de cadenas β . En la electroforesis de hemoglobina se encontrará un aumento en la hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$) y A2 ($\alpha_2\delta_2$), siendo suficiente para el diagnóstico.

Por el contrario, si la microcitosis es de reciente aparición, la anemia por enfermedad crónica podría ser la explicación, pues aunque usualmente es normocítica, en ciertas condiciones puede cursar con microcitosis (artritis reumatoide, diabetes mellitus, polimialgia reumática, enfermedades del tejido conectivo, infecciones crónicas, neoplasias como el cáncer de células renales, el linfoma *Hodgkin*, entre otras). Por último, la anemia sideroblástica hereditaria o adquirida, aunque es menos frecuente, debe considerarse como diagnóstico diferencial en el paciente con microcitosis. Así, una nemotecnia anglosajona sobre las causas de microcitosis,

puede recordarse fácilmente como TICS: *Thalassaemia, Iron, Chronic, Sideroblastic*.

Anemia Normocítica

La anemia por enfermedad crónica es la principal causa de anemia normocítica (presente en aproximadamente 6% de los pacientes hospitalizados). Los mecanismos implicados en este tipo de anemia y las etiologías relacionadas comprenden: disminución en la producción (anemia por enfermedad crónica, anemia aplásica, déficit de micronutrientes entre otros), aumento en la destrucción (hemólisis) y pérdidas (hemorragias).

1. ¿Existe una condición fácilmente tratable?

Aunque la característica usual de las anemias carenciales es la microcitosis y la macrocitosis, por ferropenia y deficiencia de ácido fólico (B9) y/o vitamina B12 respectivamente, en la anemia normocítica deben estudiarse siempre los déficit de estos micronutrientes, pues pueden ser la manifestación de las fases tempranas o de la superposición de ambas alteraciones. La anemia de la ERC es otra de las consideraciones a tener en cuenta en pacientes con este antecedente, puesto que la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) por lo general cursa con anemia que puede ir de leve a grave según su estadio, apareciendo cuando la TFG es menor de 60 mL/min y llegando a estar presente

hasta en el 90% de los pacientes con TFG <30 mL/min siendo rara cuando está >80 mL/min. Un estimado es que por cada 10 mL/min de descenso en la TGF, habrá una disminución de 1 gramo en la hemoglobina o de un 3% en el hematocrito.

La hemólisis es otra de las causas frecuentes de este grupo, deberá sospecharse ante un paciente que tenga anemia regenerativa (definida por el incremento en el conteo de reticulocitos, mayor de 2.5% corregidos) asociada a hiperbilirrubinemia indirecta, incremento en la deshidrogenasa láctica (DHL) y descenso en la haptoglobina (Tabla 4). La haptoglobina baja, menor de 25 mg/dL es casi siempre por hemólisis (sensibilidad: 83%, E:96%), pero si está >25 mg/dL asociada a una DHL normal, la sensibilidad aumenta (92%) para "descartar" hemólisis.

La etiología de la hemólisis puede ser variable, grosso modo podrá clasificarse en causas heredadas o adquiridas, (Tabla 5), en causas autoinmunes y no autoinmunes (con la realización de un Coombs directo inicialmente y si es positivo, el fraccionado) o según el sitio principal de la hemólisis en, intravascular (dentro de los vasos sanguíneos) o extravascular (en el sistema retículo endotelial). Las anemias de etiología autoinmune o por alteraciones intrínsecas del eritrocito por lo general son extravasculares y las microangiopatías, las asociadas a infección o

Tabla 4. | **Diferencias entre Hemólisis Intravascular de Extravascular**

Test	Anemias Hemolíticas		
	Todos los tipo	Intravascular	Extravascular
Conteo de reticulocitos	Aumentado	Aumentado	Aumentado
Lactato deshidrogenasa	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Bilirrubina indirecta	Aumentada o normal	Aumentada	Aumentada o normal
Haptoglobina	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Hemosiderina urinaria	Presente o ausente	Presente	Ausente

Tomada y modificada de Tefferi, A. *Anemia in Adults: A Contemporary Approach to Diagnosis*. Mayo Clin Proc. 2003; 78:1274-1280

Tabla 5. | **Generalidades de las Anemias Hemolíticas**

Tipo	Etiología	Asociaciones	Diagnóstico	Tratamiento
Adquiridas Inmuno-mediada	Anticuerpos contra antígenos de la superficie de los eritrocitos	Idiopática, malignidad, fármacos, enfermedades autoinmunes, infecciones, transfusiones	Esferocitos y Coombs directo positivo	Tratamiento de la causa de base, suspender el fármaco implicado, esteroides, esplenectomía, gammaglobulina, plasmaféresis, agentes citotóxicos, danazol, evitar frío
Microangiopática	Daño mecánico del eritrocitos en la circulación	PTT, SHU, CID, preeclampsia, eclampsia, hipertensión "maligna", válvulas protésicas	Esquistocitos	Tratamiento de la causa base
Infección	Malaria, babesiosis, infecciones por Clostridium		Cultivos, gota gruesa y fina, serologías	Antibióticos
Hereditarias Enzimopatías	Deficiencia de G6PD	Infecciones, fármacos, ingestión de habas	Medición de la actividad de G6PD (baja)	Suspender medicamentos relacionados, tratar la infección
Membranopatías	Esferocitosis hereditaria		Esferocitos, historia familiar, Coombs directo negativo	Esplenectomía en algunos casos moderados y en la mayoría de los casos graves
Hemoglobinopatías	Talasemia y anemia de células falciformes		Electroferesis de hemoglobina, estudios genéticos	Ácido fólico, transfusiones

PTT: púrpura trombocitopénica, **SHU:** síndrome hemolítico urémico, **CID:** coagulación intravascular diseminada, **G6PD:** glucosa-6fosfato-deshidrogenasa

* Otras causas de hemólisis adquirida incluyen esplenomegalia, enfermedad hepática terminal (spur cell hemolytic anemia), hemoglobinuria paroxística por frío, hemoglobinuria paroxística nocturna, picaduras de insectos y mordeduras de arañas.

+ Otras causas seleccionadas de hemólisis heredada incluyen enfermedad de Wilson, formas menos frecuente de membranopatías (eliptocitosis hereditaria), enzimopatía (deficiencia de piruvato kinasasa) y hemoglobinopatía variantes de hemoglobina inestables Tomada y modificada de Dhallwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. Am Fam Physician. 2004;69(11):2599-606

aquellas inducidas por químicos, intravasculares (algoritmo 2). El extendido de sangre periférica juega un papel importante en la aproximación inicial de la anemia hemolítica, las principales claves según sus hallazgos se describen en la (Tabla 6).

2. De descartarse las causas anteriores ¿Existe anemia por enfermedad crónica o un trastorno primario de la médula ósea?

Además de considerar estas dos opciones, siempre se deben descartar por la historia clínica otras posibilidades que expliquen la ane-

Tabla 6. | Características del Extendido de sangre Periférica

Morfología eritrocitaria	Definición	Interpretación
Policromasia	Eritrocitos grandes, azulados, que carecen de la palidez central al verlos al ESP. El color azulado es resultado del ARN residual	Producción y liberación rápida de eritrocitos desde la médula ósea, aumento del conteo de reculocitos, se ven principalmente en anemia hemolítica
Punteado basófilo	Múltiples puntos pequeños azulados en la porción de los eritrocitos: aparece por la tinción de polirribosomas agregados en eritrocitos jóvenes circulantes	Se ven en una gran variedad de desórdenes eritropoyéticos, incluyendo anemias hemolíticas congénitas y adquiridas y ocasionalmente en intoxicación por plomo
Cuerpos de Pappenheimer	Inclusiones irregulares, múltiples grisáceas en la porción visible de los eritrocitos en el ASP: compuestos por agregados de ribosomas, ferritina y mitocondria	Disfunción eritropoyética en anemias congénitas como hemoglobinopatías, particularmente en la hipofunción esplénica en anemias adquiridas como anemia megaloblástica
Cuerpos de Heinz	Múltiples inclusiones redondas grisáceas visibles luego de la tinción con cristal violeta en el ESP, generalmente en el contexto de bite cells- Representa agregados de hemoglobina desnaturalizada	Indicativos de lesión oxidativa al eritrocito, como ocurre en deficiencia de G6PD o con menor frecuencia en hemoglobinas inestables
Cuerpos de Howell-Jolly	Usualmente una o mas inclusiones púrpura en el eritrocito visible en el ESP, representan fragmentos residuales con contenido de cromatina nuclear	Asociado con estados de hipofunción esplénica o luego de una esplenectomía
Esquistocitos	Eritrocitos fragmentados en una variedad de formas y tamaños que incluyen células en forma de cascós. Indica que cizallamiento de los eritrocitos en la circulación	Asociado con anemias hemolíticas microangiopática: DID; PTT o SHU, así como otras causas mecánicas de hemólisis como las válvulas protésicas
Esferoцитos	Esferoцитos que han perdido su palidez y parecen esféricos. Indica pérdida de la integridad del citoesqueleto por causas internas o externas	Asociado con esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune. Puede observarse también asociado a los esquistocitos en anemia hemolítica por microangiopatía
Dacriocitos	Eritrocitos en forma de lágrima o pera visibles en el ESP, indicativos de estrés mecánico sobre el eritrocito al salir de la médula ósea o al pasar por el bazo	Vistos en una variedad de condiciones que incluyen anemias congénitas como talasemias y desórdenes adquiridos como la anemia megaloblástica. Puede sugerir también mieloposis
Equinocitos	Eritrocitos con ondulaciones suaves presentes en toda la superficie circunferencial. Patogénesis desconocida	Indicativo de uremia cuando se presenta en ESP
Acantocitos	Eritrocitos que tienen espinas en su superficie circunferencial. Reflejan composición típica normal en la membrana celular del eritrocito	Mas comunmente indicativo de hepatopatía crónica cuando aparece en número significativo. También se ven en apetalipoproteinemia y en eritrocitos que no tienen el grupo sanguíneo antígeno de Kell

ESP: extendido de sangre periférica. PTT: púrpura trombocitopénica trombótica. SHU: síndrome hemolítico urémico. CID: coagulación intravascular diseminada. G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

mia (uso de fármacos, cirugías o traumas recientes, alcoholismo, exposición a químicos, entre otros).

Las enfermedades sistémicas como infecciones crónicas, malignidad, enfermedades del tejido conectivo y endocrinopatías son causas frecuentes de anemia por enfermedad crónica, segunda en frecuencia luego de la anemia ferropénica. Normalmente, el hierro se absorbe en el tracto gastrointestinal y es transportado por la transferrina para la formación de eritrocitos nuevos, almacenándose el exceso en el hígado. En la anemia por enfermedad crónica, la respuesta inflamatoria disminuye la absorción del hierro llevando a una reducción en la saturación de la transferrina y a una alteración en la liberación de sus depósitos, ambos mecanismos mediados por la hepcidina. Todo esto resulta finalmente en la falta de disponibilidad de hierro y en la limitación de su utilización.

Como se mencionó previamente, la ferritina es clave para la diferenciación con la anemia por deficiencia de hierro, pues tanto el hierro sérico como la saturación de transferrina pueden estar bajos en ambas condiciones.

Los trastornos primarios de la médula ósea constituyen otra de las alternativas diagnósticas y ante su sospecha el estudio juicioso del extendido de sangre periférica junto con un recuento bajo de reticulocitos (corregidos por hematocrito y factor de maduración) es fundamental para el enfoque inicial (Tabla 6). Otro dato que puede orientar hacia un trastorno primario de la médula ósea, es la afección de otras líneas celulares (leucopenia, trombocitopenia). Con toda esta información, el clínico deberá poner en juicio la pertinencia del estudio de médula ósea (biopsia y aspirado), según la condición del paciente, su edad y pronóstico.

Anemia Macrofítica

La macrocitosis se describe como un VCM >100fL y puede estar relacionada con diferentes escenarios: un metabolismo anormal en los ácidos nucleicos de los precursores eritroides (deficiencia de folatos o cobalamina, fármacos); una maduración anormal del eritrocito (síndrome mielodisplásico, leucemia aguda); el abuso de alcohol y enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo o la hepatopatía crónica. Otra causa de macrocitosis, suele ser la reticulocitosis (por hemólisis por ejemplo), al tener un VCM promedio de 150 fL, los reticulocitos son computados con glóbulos rojos maduros y el volumen informado será mayor.

1. ¿Existen fármacos o sustancias relacionadas con la macrocitosis?

Se ha descrito la relación entre el consumo ciertos fármacos y sustancias con la aparición de macrocitosis, por lo tanto, si un paciente tiene un VCM alto es imperativo descartar inicialmente esta causa. El consumo crónico de alcohol, metformina, hidroxiurea, metotrexate, TMP-SMX, entre otros están relacionados con este hallazgo.

2. ¿Tiene el paciente algún déficit nutricional que explique el trastorno?

Como se había mencionado previamente, el déficit de vitamina B 12 y ácido fólico (B9) son las principales causas carenciales de macrocitosis. La Tabla 7, muestra los niveles de vitamina B12 y ácido fólico compatibles con deficiencia. En pacientes con valores límite o normales (ante la sospecha clínica), la medición de ácido metilmalónico (cofactor de la vitamina B12 para la conversión de metilmalonil coenzima A en succinil coenzima A) es útil para detectar la falta del micronutriente, y valores normales hacen el diagnóstico improbable.

Por su parte, el rendimiento del ácido fólico sérico es cuestionable, puesto que sus niveles tienen una amplia variación según el aporte dietario, siendo más precisa la medición del ácido fólico eritrocitario. Adicionalmente, es posible determinar esta carencia nutricional con la medición de niveles de homocisteína sérica (esta se incrementa en la deficiencia de ácido fólico por la limitación para la conversión de homocisteína a metionina), que de estar normales, hacen mucho menos probable este diagnóstico.

En ambas circunstancias, la macrocitosis es explicada por la disincronía entre la maduración del citoplasma y el núcleo produciendo además del aumento en el VCM, inmadurez nuclear e hipersegmentación en los neutrófilos, esto lleva a una eritropoyesis ineficaz que resulta en hemólisis intramedular y aumento de la LDH. Clínicamente el hallazgo de síntomas neurológicos (afección en los cordones posteriores, parestesias o compromiso del estado mental), glositis, malabsorción y trombosis (en sitios inusuales, teóricamente por la hiperhomocisteinemia) deben hacer considerar esta afección. En casos más dramáticos la presentación inicial de estas deficiencias nutricionales puede ser con pancitopenia.

De demostrarse deficiencia de vitamina B12 es imperativo buscar la etiología, de berá estudiarse la posibilidad de anemia perniciosa (medición de niveles de anticuerpos contra el factor intrínseco) como la causa más frecuente. Otras causas incluyen los trastornos malabsortivos primarios (enfermedad inflamatoria intestinal, *sprue* celíaco), el antecedente de cirugía bariátrica, el uso crónico de inhibidores de bomba de protones (asociación laxa) o ciertos hábitos nutricionales específicos (dietas veganas o vegetarianas).

Si los estudios de micronutrientes son normales y no hay fármacos relacionados con la macrocitosis, ¿Es el trastorno leve (100-110 fL) o grave (>110 fL)?

Ante una macrocitosis grave no relacionada con fármacos ni con consumo de alcohol y habiendo descartado las causas carenciales, se debe considerar la posibilidad de un trastorno primario de la médula ósea, como síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, entre otros. En este caso estaría indicado el estudio con aspirado y biopsia de médula ósea.

Conclusión

Se describió entonces a través de una serie de pasos el abordaje del paciente adulto con anemia, considerando desde las causas más frecuentes hasta los trastornos más específicos a través del uso de elementos clave para su aproximación inicial.

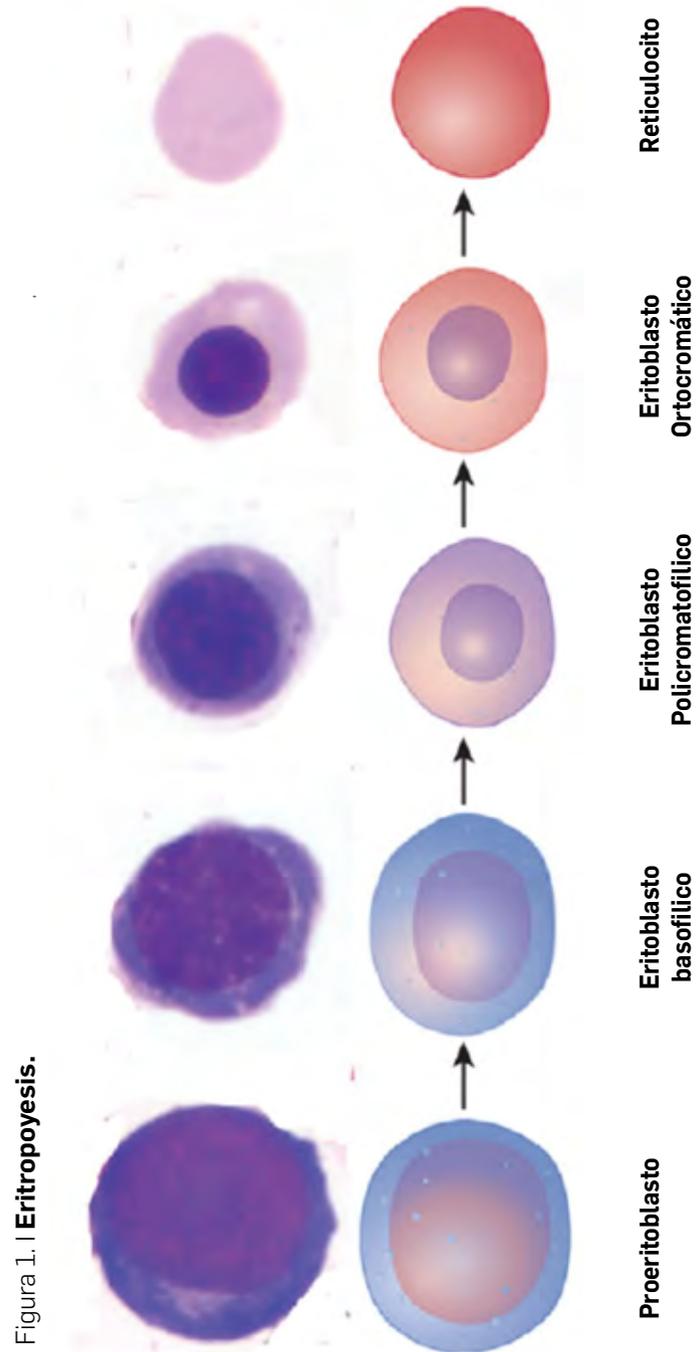
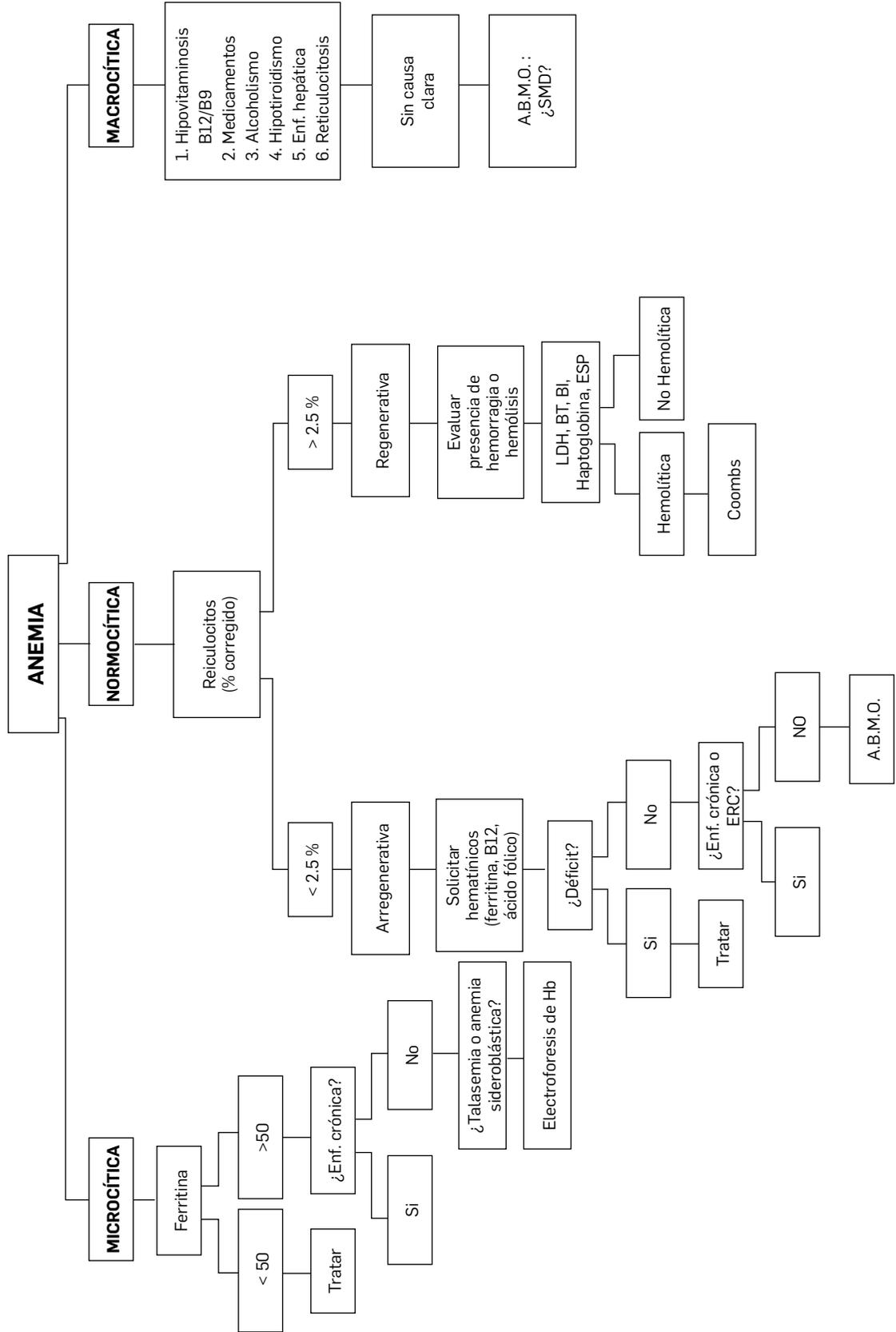


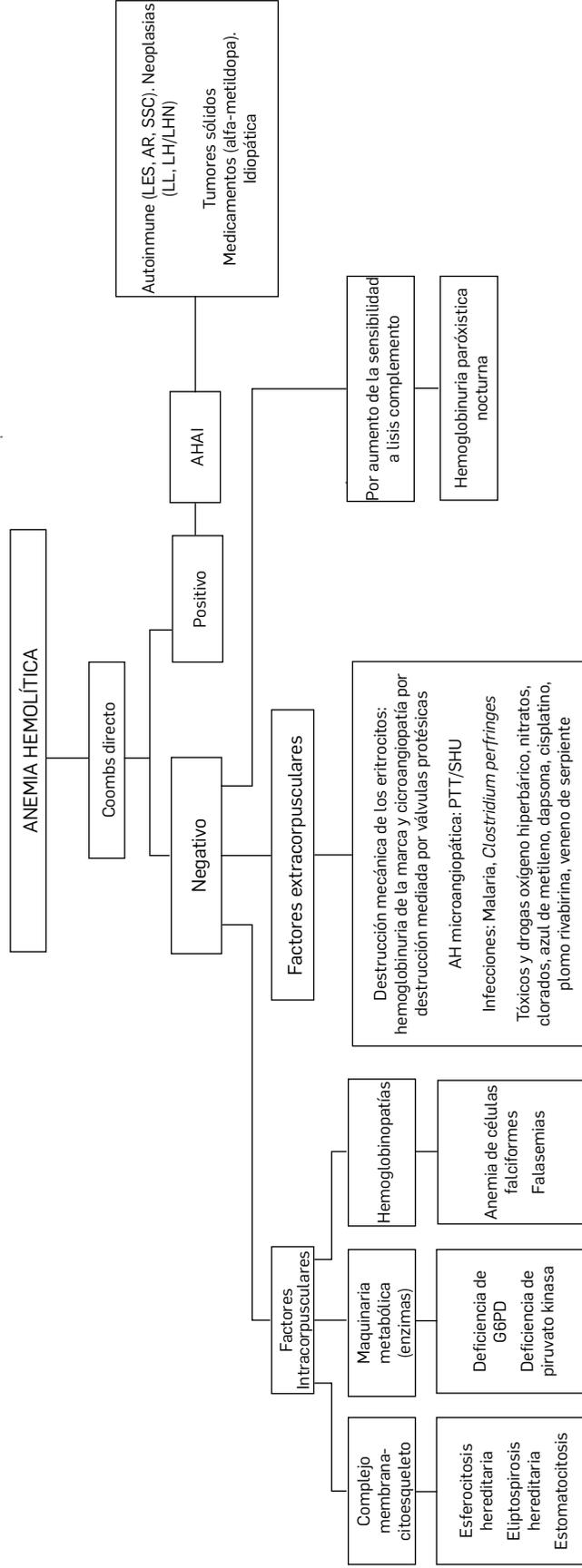
Figura 1. | Eritropoyesis.

Tomada y modificada de Hoffmann R., Benz E., Silberstein L., Heslop H., Weitz J., Anastasi J. Approach to anemia in the adult and child. Hematology Basic Principles and Practice. Elsevier, 2013 p 418-426.

Algoritmo 2. | Enfoque del paciente con anemia. Cortesía Dr. Andrés García, internista



Algoritmo 3. | Enfoque del paciente con anemia hemolítica. Cortesía Dr. Andrés García, internista



Lecturas recomendadas

1. Hoffman R., Benz E., Silbertein L., Heslop H., Weitz J., Anastasi J. Approach to anemia in the adult and child. *Hematology Basic Principles and Practice*. Elsevier; 2013 p 418-426.
2. Cascio, M. J., DeLoughery, T. G. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin N Am*. 2017; 101: 263-284.
3. Schrier, S.L. Approach to the adult patient with anemia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
4. Tefferi, A. Anemia in Adults: A Contemporary Approach to Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:1274-1280.
5. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
6. Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I.C., Peyrin-Biroulet, L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387(10021):907-16.
7. Weiss, G., Goodnough, L.T. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
8. DeLoughery, T.G. Microcytic Anemia. *N Engl J Med* 2014;371:1324-31.
9. Benz, E.J. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
10. Brill, J.R., Baumgardner, D.J. Normocytic Anemia. *Am Fam Physician*. 2000; 62(10):2255-2263.
11. Macdougall I, Eckardt K. Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010 p. 967-974.
12. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician*. 2004;69(11):2599-606.
13. Stabler, S. P. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
14. Schrier, S.L. Diagnosis of Hemolytic anemia in the adult. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

Abordaje diagnóstico del paciente con pancitopenia

Edwin Uriel Suárez M.

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Caso clínico

Mujer de 25 años con historia de hipotiroidismo. Consulta por fatiga y pérdida de peso durante 3 semanas. Tenía una TSH reciente de 11 uU/mL (rango normal 0.5 – 5 uU/mL) y una T4 libre de 0.7 ng/dL (rango normal 0.7-1.5 ng/dL). El hemograma demostró un recuento de leucocitos de 2.600/uL, plaquetas de 86.000/uL, hemoglobina 6.3 grs/dL, volumen corpuscular medio de 107 fl y reticulocitos de 3.1 %. La deshidrogenasa láctica en 3116 U/L (rango normal 0-271), haptoglobina de 8 mg/dL (rango normal 30-200), vitamina B12 en 1313 pg/mL (rango normal 200-933) y ácido fólico mayor de 25 ng/mL (normal > 5.0). El extendido de sangre periférica reveló macrocitos, dacriocitos y neutrófilos hipersegmentados.

¿Cuál sería el paso siguiente para definir la probable causa de la pancitopenia?

Introducción

La hematopoyesis es un proceso dinámico construido en el microambiente de algunos órganos que desarrollan ésta función dependiente de la edad y la demanda requerida. La médula ósea, suple este rol en la mayoría de los adultos, pero en algunas situaciones de alto requerimiento (p.ej., anemias hemolíticas, síndromes mieloproliferativos crónicos, entre otros) el hígado y/o el bazo recuperan ésta función, intentando lograr un balance hematopoyético.

La pancitopenia, es una de las manifestaciones de la pérdida de dicho balance e indica la disminución simultánea en el recuento de las tres principales líneas celulares, por disminución en su producción (1), aumento en la destrucción (2), y/o por secuestro (3). De manera práctica puede ser un problema **periférico** (descenso de los elementos formes de la sangre) y/o **central** (disminución de las células hematopoyéticas en la médula ósea), ya sea por un defecto congénito o adquirido. En éste capítulo me referiré principalmente a las formas adquiridas (propias de la edad adulta).

Así, intentaré ubicarlos de manera práctica en una de las formas de enfocar éste signo (méto-

do deductivo), que sirva como fuente de consulta rápida, que puede ahondarse tanto como desee el lector en las lecturas recomendadas al final de capítulo.

Definición

Pancitopenia, como su prefijo griego lo indica, se refiere a la disminución en el recuento simultáneo de las tres líneas celulares: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Es un **signo** que puede identificarse en el hemograma e indica la búsqueda de una enfermedad.

La organización mundial de la salud (OMS) ha establecido puntos de corte que ayudan a estandarizar la definición y así homogenizar los registros, pero está basada en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) más que de leucocitos totales, probablemente porque evalúan esencialmente causas hematológicas clonales (Tabla 1). Para efectos prácticos, se tendrá en cuenta el descenso total de leucocitos más que el RAN.

Clasificaciones

Existen varias formas no excluyentes de clasificar la pancitopenia (Figura 1):

- **Predecible o no predecible:** depende de si existe un factor causal claro (por ejemplo medicamentos y/o tóxicos principalmente).

- **Congénita o adquirida.**
- **Central o periférica:** también llamadas intrínseca o extrínseca respectivamente.
- **Asintomática o sintomática:** y a su vez puede ser:
 - Leve o grave: La anemia sintomática, el recuento de leucocitos <500 / μ L y de plaquetas <20.000 / μ L, infieren estudios y tratamiento urgente (24-48 horas). Las formas graves corresponden principalmente a leucemias agudas, anemia aplásica y al síndrome hemofagocítico.
 - Aguda o crónica: las formas transitorias frecuentemente se deben a quimioterapia citotóxica (sin consenso en el tiempo exacto definido para ello).

Al momento de identificarla, será necesario ubicarla en algunas de éstas categorías, con el objeto de dirigir el enfoque diagnóstico y terapéutico inicial.

Epidemiología

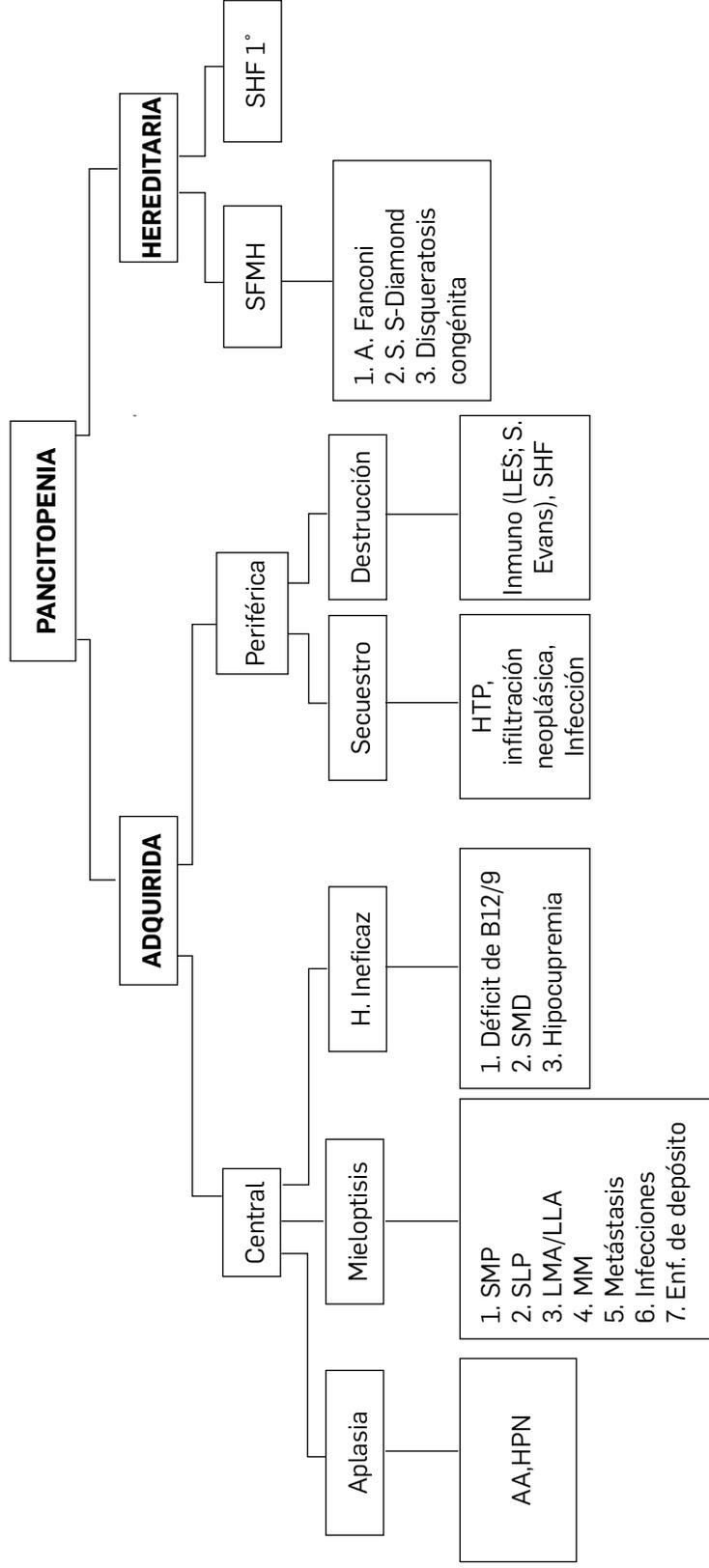
Los datos son limitados y basados en registros o estudios relativamente pequeños, con variabilidad en la definición, edad, región geográfica y dependen directamente de la **causa subyacente**, sujetos al sesgo de selección (centros hematológicos). Es probable que en el ámbito intrahospitalario la causa más frecuente sea la farmacológica. Por tanto, cuando revisen las principales publicaciones en el tema, identificarán la heterogeneidad de las estimaciones. En

Tabla 1. | **Definiciones de pancitopenia**

Categoría	Hemoglobina (g/dL)	Leucocitos ($\times 10^9$)	Plaquetas ($\times 10^9$)
OMS	<12 (M), <13 (H)	$< 1,8$ (RAN)	< 150
Citopenias	<12 (M), < 13 (H)	<4	<150

M: mujeres. **H:** hombres. **RAN:** recuento absoluto de neutrófilos.

Algoritmo 1. | Algoritmo de causas



AA: anemia aplásica; **HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna. **SMP:** síndrome mieloproliferativo; **SLP:** síndrome linfoproliferativo. **LMA:** leucemia mieloide aguda; **LLA:** leucemia linfóide aguda; **MM:** mieloma múltiple; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **SHF:** síndrome hemofagocítico; **SFMH:** síndrome de falla medular hereditaria

Tabla 2. | **Causas de pancitopenia (generales)**

CENTRALES			PERIFÉRICAS
1. Aplasia/hipoplasia	2. Mieloptisis y mielofibrosis	3. Hematopoyesis ineficaz	1. SECUESTRO
Fármacos, radiación y tóxicos	Neoplasias hematológicas, SMP, SLP, MM	Anemia megaloblástica	Hipertensión portal (cirrótica o no-cirrótica)
HPN	Metástasis de tumores sólidos	SMD (VIH o no-VIH)	Infiltración neoplásica
Virus: Parvovirus B19, VIH, hepatotropos comunes, CMV, VEB, Dengue	Infecciones: TB, Brucelosis, Fiebre tifoidea, Histoplasmosis, Paracoccidiodomicosis, Aspergilosis	Hipocupremia	Infecciones
Inmunes: LES, EICH, Fascitis eosinofílica	Sarcoidosis		2. DESTRUCCIÓN
Embarazo	Enfermedad de <i>Gaucher</i>		Síndrome de <i>Evans</i>
Idiopática			Síndrome hemofagocítico

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; **EICH:** enfermedad injerto contra huésped; **SLP:** síndrome linfoproliferativo; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **MM:** mieloma múltiple.

Colombia no disponemos de datos exploratorios aplicables sobre el comportamiento en las diferentes categorías.

Enfoque etiológico

Lo primero y esencial es la **historia clínica** que puede dirigir hacia la causa y a su repercusión clínica (si es sintomática o asintomática, si es leve o grave y si coexiste compromiso extra-hematológico).

La anamnesis debe ser holística y deductiva, y hago énfasis en los detalles que muchas veces se desestiman, por ejemplo la **edad** (no es excluyente de etiología, pero en <65 años por ejemplo, son infrecuentes los síndromes mielodisplásicos primarios), los hábitos de **alimentación** (¿vegetariano estricto?, ¿nutrición parenteral prolongada?, ¿trastorno mental relacionado?), el uso de **medicamentos y/o tóxicos** (preguntando reiterativamente y especialmente en aquellos no evocados: ¿fue

usuario de quimioterapia en algún momento de su vida?, ¿recibe alguna suplementación con zinc: hipocupremia?) y la **historia familiar** (algunas causas hereditarias pueden tener su debut en la edad adulta temprana) (Tabla 2).

La segunda parte es la exploración física cefalo-caudal minuciosa, buscando el reflejo sistémico a veces asintomático (¿tiene adenopatías y/o hepatoesplenomegalia?, ¿es masiva?, ¿tiene lesiones en la piel?).

El desarrollo sistemático y ordenado de la historia, permitirá en gran parte de los casos determinar si es una pancitopenia predecible, hereditaria y/o carencial principalmente.

Manifestaciones clínicas

Las citopenias pueden hallarse de manera incidental en un hemograma o ser sugeridas clínicamente ante la presencia de palidez, fatiga, fiebre prolongada y tendencia a los sangrados.

Las manifestaciones clínicas pueden ser propias de la condición subyacente o estar directamente relacionadas con el grado de citopenia(s):

- **Anemia:** síndrome anémico, que es indistinguible de la etiología pero universal en las diferentes formas de pancitopenia. Se caracteriza por palidez y/o ictericia, fatiga, astenia y falla cardíaca (de alto gasto).
- **Trombocitopenia:** alteraciones de la hemostasia (primaria), como sangrados (espontáneos o excesivos en procedimientos invasivos), petequias y equimosis (incluso sin referencia de trauma o con contusiones leves).
- **Leucopenia (neutropenia):** derivados de infecciones piógenas a repetición (fiebre, odinofagia y mucositis).

La presencia de pérdida de peso involuntaria (con hiporexia) es el heraldo de una infección crónica (tuberculosis o virus de la inmunodeficiencia humana, VIH) o una malignidad subyacente. La presencia de adenopatías (frecuentemente generalizadas) con o sin esplenomegalia orientan hacia causas clonales (linfomas), infecciones diseminadas (tuberculosis, hongos o VIH) o enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, LES). La **esplenomegalia** es un hallazgo frecuente **excepto** en anemia aplásica. Cuando es masiva (de manera práctica la que supera la línea media o llega hasta la fosa iliaca, 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, leishmaniasis visceral o malaria "crónica" (esplenomegalia tropical o hiperreactiva), principalmente.

Las manifestaciones relacionadas con la condición subyacente son variables y se describen

mejor más adelante en los puntos clave de algunas entidades.

Ayudas diagnósticas iniciales

Aunadas a la historia clínica, permitirán dilucidar a diferentes niveles la probable causa (Tabla 3). Se darán puntos clave de algunas de ellas, reconociendo las limitaciones en los estudios observacionales que han evaluado su rendimiento diagnóstico. Estudios específicos se mencionarán en la descripción de cada enfermedad (Tabla 4 y 5).

Hemograma

Reviste importancia en el diagnóstico de la pancitopenia y su gravedad, más que en su etiología. Algunos parámetros pueden orientar hacia la causa más probable, principalmente el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución (ADE).

- **VCM:** especialmente cuando hay macrocitosis (>100 fl) nos orienta a: megaloblastosis, síndrome mielodisplásico (SMD), medicamentos, anemia aplásica y reticulocitosis (El VCM del reticulocito es en promedio 150 fl). El extendido de sangre periférica (ESP) confirma si se trata de una macrocitosis **oval** (megaloblastosis, SMD) o redondeada.
- **ADE:** generalmente es alto (> 15%, heterogénea) en la mayoría de condiciones, sin embargo en la **anemia aplásica** es homogéneo.

ESP

Aunque no son patognomónicas y tienden a compartirse, algunas claves pueden orientar

Tabla 3. | Medicamentos y tóxicos asociados a aplasia e hipoplasia medular.

Usualmente	Ocasionalmente	Casos aislados
Benceno, solventes, vapores de pegantes	Cloranfenicol, cloroquina	Estreptomina, mebendazol, TMP-SMX, flucitosina
Rd ionizante y citotóxicos para el cáncer (predecible)	AINES (indometacina, ibuprofeno, dipirona)	Clorpromazina
CyC, MMF, Inhibidores de calcineurina	Fenitoína, carbamazepina	Alopurinol
Arabinosido de citosina Antifólicos	Metimazol, PTU	Metildopa
Antimitóticos: colchicina daunorubicina, doxorubicina	D-penicilamina	Litio
Arsénico, Oro		
Estrógenos		

Rd: radiación. **TMP-SMX:** trimetoprim sulfametoxazol. **CyC:** ciclofosfamida. **PTU:** propiltiouracilo. **MMF:** mofetil miofenolato

hacia la causa. Dado que es operador dependiente, debe ser leído e interpretado por alguien con entrenamiento en enfermedades hematológicas.

Reticulocitos

En pancitopenia podemos usar el recuento absoluto de reticulocitos (más que el corregido) para orientar el posible mecanismo subyacente y así dirigir los estudios:

- > 100.000/uL: descartar sepsis, hemólisis (excluyendo primero sangrado, suplenia 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)

Deshidrogenasa láctica (DHL)

En presencia de otros marcadores ayuda a definir hemólisis (reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina baja). La haptoglobina baja, menor de 25 mg/dL es casi siempre por hemólisis (sensibilidad: 83%, E:96%), pero si está >25 mg/dL asociada a una DHL normal, la sensibilidad aumenta (92%) para "descartar" hemólisis. La hipovitaminosis B12 (megaloblastosis) usualmente mantiene elevada la DHL, secundario a hemólisis intramedular (pero con reticulocitopenia por déficit del factor hematínico), a diferencia por ejemplo del SMD, que a pesar de tener VCM alto la DHL usualmente está en rango normal.

Adicionalmente valores aumentados sin otros parámetros que sugieran hemólisis, indican alto recambio celular, clásico de los linfomas (al activar la vía anaerobia a nivel citoplasmático – hipótesis–).

Tabla 4. | Hallazgos clave 1.

PRUEBA	HALLAZGOS CLAVE
Hemograma	Grado de pancitopenia. VCM (particularmente alto) y ADE orientan Linfocitosis relativa: AA. Monocitopenia: tricoleucemia.
Reticulocitos	Reticulocitopenia (<25.000): orienta hacia causas centrales, principalmente AA. Reticulocitosis (>100.000): orienta hacia hemólisis con respuesta medular intacta o suplenencia de factores hematínicos (Vitamina B12 o B9, ferritina, EPO) lo que sugiere causa central
CMF periférica	Útil esencialmente en AA/HPN
Vitamina B12, Folatos	En caso de tener rangos normales (B12: >300 pg/mL, B9 > 5ng/mL) se pueden medir marcadores con mayor especificidad (Hipovitaminosis B12: homocisteína y ácido metilmalónico; excluyendo falla renal. En hipovitaminosis B9: niveles de folato eritrocitario) o realizar un A.B.M.O.
Perfil hepático, DHL, ferritina	Algunos parámetros soportan o descartan algunas entidades tanto periféricas (SHF, hiperesplenismo, hemólisis) como centrales (infiltrativas)
Perfil de enfermedades infecciosas	<u>VIH</u> , <u>VDR</u> , <u>Hepatotropos</u> comunes: dentro del panel diagnóstico inicial (incluso antes de definir algunos tratamientos). Menos frecuentemente se solicitan estudios para parvovirus B19, CMV, VEB.
ANA's, Coombs	En sospecha de autoinmunidad. ENA's: si ANA's son +.
Rx de tórax	En la mayoría de los pacientes en búsqueda de lesiones que sugieran infección o neoplasia principalmente. Otros estudios de imagen se solicitarán dependiendo de los hallazgos y contexto clínico.
Mielograma	Evaluación cualitativa. Los cambios secundarios a déficit de hematínicos pueden ser muy similares a los cambios displásicos por lo que no debe hacerse mielograma a menos que se hayan corregido los niveles de micronutrientes.
CMF y citogenética	Orienta hacia desórdenes clonales hematológicos. Definen factores pronóstico. En algunos casos se puede realizar FISH o amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
Biopsia de médula ósea	Definir si es hipocelular, normo e hiper celular. "Seco": puede indicar mielofibrosis o infiltración (en contra de AA). Evaluación con tinciones básicas, especiales, e IHQ. En ocasiones estudios de biología molecular.
Estudios microbiológicos	Directos, tinciones, mielocultivos, PCR (p.ej. tuberculosis, histoplasmosis, leishmaniasis)

VCM: volumen corpuscular medio; **ADE:** ancho de distribución; **ESP:** extendido de sangre periférica; **ANAs:** anticuerpos antinucleares; **ENA's:** anticuerpos nucleares extractables; **EPO:** eritropoyetina; **CMF:** citometría de flujo; **AA:** anemia aplásica; **SMP:** síndrome mieloproliferativo; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **SHF:** síndrome hemofagocítico; **Mtb:** *Mycobacterium tuberculosis*; **IHQ:** inmunohistoquímica; **FISH:** hibridación fluorescente *in situ*.

Tabla 5. | Hallazgos clave 2

Parámetro	D-B12	S. Evans	SHF	AA	HPN	SMD	SMP	TB / HONGOS	Hair-L	LNH
Fiebre	-	-/+	-/+	-/+	-	-	-	++	-	+
Ictericia	+	++	-	-	+	-	-	-	-	-
Espleno	-/+	-/+	+	-	-/+	-	+ / +++	- / + / +++	+++	- / - / +++
Adenopatías	-	-/+	+	-	-	-	-	++	- / +	++
Trombosis	-	-	-	-	++	-	++	-	-	-
Macro	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-
ADE+	++	+	N/+	+	+	+	+	+	+	+
Esquistocitos	-/+	++	-	N	++	-	-	-	-	-
RLE	-	-	-	-	-	-	++(*)	- / +	-	- / +
DHL	++	++	++	-	++	-	-	-	-	-
Coombs	-	-/+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ferritina	N/+	N/+	+++	N	N	N	N/+	M / +++	N / ++	N / ++
Reticulocitos	-	++	-	-	++	-	-	-	-	-
Celularidad MO	+	-	-	---	-	- / +	+	- / + (**)	-	+
Hipercalemia	-	-	-	-	-	-	-	++	-	++

D - B12: déficit de vitamina B12; **Macro:** macrocitosis; **ADE+:** heterogénea; **HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna; **AA:** anemia aplásica; **SMP:** síndrome mieloproliferativo; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **SHF:** síndrome hemofagocítico; **Hair-L:** leucemia de células peludas; **LNH:** linfoma no Hodgkin; **RLE:** reacción leucoeritroblástica; * En el SMP, principalmente en la mielofibrosis primaria. ** Depende del mecanismo de la tuberculosis; si es por hemofagocitosis genera una médula hipocelular, si es por ranulomas es normocelular, y si es por hiperesplenismo hipocelular.

- ausencia; --- hipocelularidad; + puede estar presente; -/+ puede estar o no presente; ++ frecuente; +++ muy frecuente; -/+ / +++ variable desde ausente hasta masiva; N normal; N/+ normal o elevación leve

Ferritina

Algunas condiciones cursan con hiperferritinemia (>1000 ng/mL) y pancitopenia, dentro de las que cabe resaltar: (1) neoplasias hematológicas (especialmente linfomas no *Hodgkin*), (2) síndrome hemofagocítico y (3) choque séptico. De éstas, la entidad que más causa hiperferritinemia es el síndrome hemofagocítico (llamado secundario o síndrome de activación del macrófago) que puede ir desde 900 hasta 190.000 ng/mL.

Aspirado y biopsia de médula ósea

A pesar de ser invasivo es un procedimiento seguro, que ayuda a determinar la etiología a través de la evaluación de alteraciones cualitativas (mielograma) y cuantitativas (biopsia de médula ósea). Está indicado en la mayoría de casos de pancitopenia, a menos que otra causa sea la más probable (medicamentos, sepsis, hipertensión portal, hipovitaminosis B12).

El aspirado permite evaluar específicamente (aspecto cualitativo): **citología** (cambios megaloblásticos, displásicos, infiltración) **inmunofenotipo** (citometría de flujo para evaluar clonalidad) y **citogenética** (útil en diagnóstico y pronóstico en algunos trastornos).

La biopsia permite evaluar celularidad (aspecto cuantitativo): (100 – edad, aproximadamente): **hipocelular** (disminución en la producción: post-quimioterapia, anemia aplásica, sepsis) o **normo/hipercelular** (indica producción inefectiva, incremento en la destrucción o secuestro). En algunas patologías infiltrativas (por ejemplo amiloidosis o enfermedad de *Gaucher*), la biopsia resulta especialmente útil.

Adicionalmente los estudios microbiológicos pueden soportar el diagnóstico etiológico

cuando se sospecha infección a éste nivel (directos, tinciones especiales, cultivos y biología molecular) y los estudios periféricos no han tenido un buen rendimiento, especialmente en tuberculosis, histoplasmosis, o leishmaniasis.

Pancitopenias periféricas

Se deben a: (1) secuestro esplénico “hiperesplenismo” o a (2) destrucción periférica (que a su vez puede ser: inmune o no inmune).

1. Secuestro esplénico

El bazo se encarga de mantener el control de calidad de los elementos formes de la sangre, eliminando las células circulantes al terminar su ciclo fisiológico. Cuando aumenta su tamaño también lo hace ésta por lo que suele producirse mayor retención y destrucción de células sanguíneas, condición conocida como hiperesplenismo. Principalmente se genera anemia, pero la pancitopenia no es despreciable (Tabla 6). Clínicamente se reconoce por una tétrada: pancitopenia, esplenomegalia (o hipertensión portal demostrada), médula ósea hipercelular y resolución de las citopenias con la esplenectomía.

2. Destrucción periférica

El **síndrome de Evans**, es la presencia de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune y/o en raros casos (15%) neutropenia autoinmune. Algunos autores le han asignado éste epónimo a la presencia de bicitopenia o pancitopenia autoinmune asociada a LES, infecciones por virus C, VIH, inmunodeficiencia común variable, posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, síndromes linfoproliferativos o menos frecuentemente a timoma.

Tabla 6. | **Causas de hiperesplenismo.**

Categoría	Causas
Citopenias inmunes	AHAI, Neutropenia inmune, PTI
Infecciones	TB, Leishmania, Malaria, Brucelosis, EI, Nononucleosis
Inflamación crónica	LES, AR, Sarcoidosis
Síndromes congestivos	Cirrosis hepática, Trombosis espleno-portal, S. <i>Budd-Chiari</i> , Falla cardíaca
Infiltrativas	Linfomas, Tricoleucemia, E. Depósito, Amiloidosis
Otras	Tumores, quistes esplénicos o idiopático

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; **PTI:** púrpura trombocitopénica inmune; **TB:** tuberculosis; **EI:** endocarditis infecciosa; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **AR:** artritis reumatoidea.

Obviando las pancitopenias predecibles post-quimioterapia y las anemias aplásicas inducidas por medicamentos (mielograma y citometría de flujo con frenos madurativos), existen algunos fármacos capaces de generar citopenias inmunomediadas a través de la formación de anticuerpos que tienen reactividad cruzada con el elemento forme sanguíneo o a través de complejos antígeno-anticuerpo que pasivamente se unen a las células sanguíneas y fijan el complemento. Frecuentemente con quinina, sulfonamidas y rifampicina.

Síndrome hemofagocítico

Se caracteriza por presentar citopenias periféricas secundarias a destrucción celular (no inmune) por proliferación incontrolada de macrófagos en la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado, con una intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas. Puede ser primario (congénito) o secundario; éste último relacionado con varias entidades, entre ellas algunas autoinmunes (donde se denomina síndrome de activación de macrófago: Enfermedad de *Still*, enfermedad de *Kawasaki*, LES, entre otras),

infecciones o neoplasias hematológicas principalmente.

Pancitopenias centrales

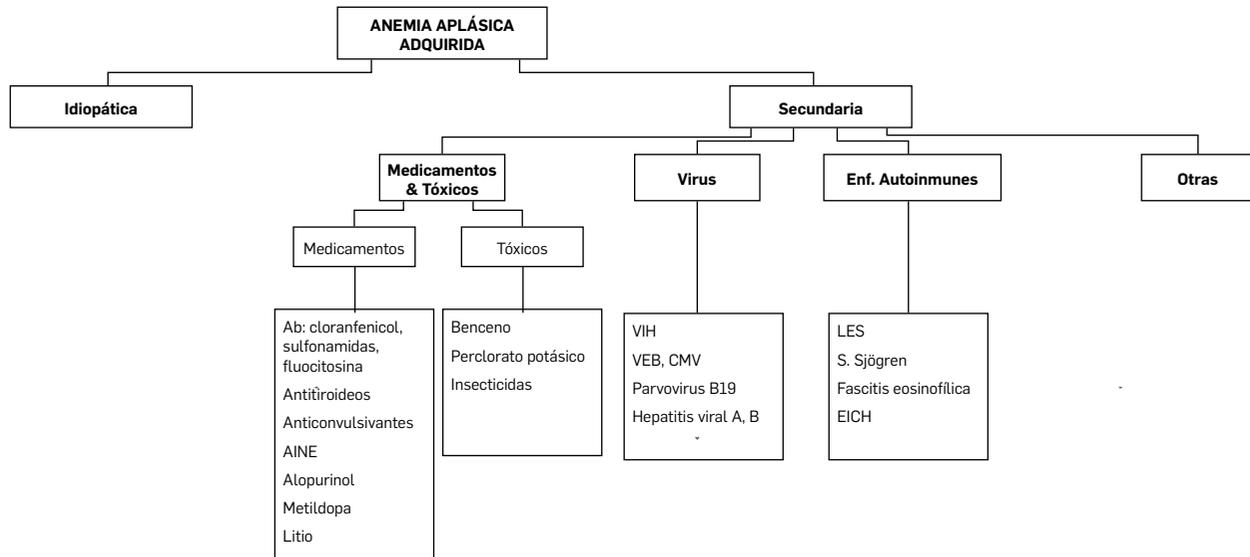
Se agrupan en 3 grandes categorías: aplasia/hipoplasia medular, mieloptisis, y hematopoyesis ineficaz.

1. Aplasia e hipoplasia medular

Considera la anemia aplásica y la HPN (Figura 2).

Anemia aplásica

Se caracteriza por un reemplazo del tejido hematopoyético medular por tejido adiposo en ausencia de una patología primaria que infiltre, generando una médula ósea hipocelular. Usualmente es **idiopática** (70%) pero se puede asociar a diferentes factores etiológicos (descartar enfermedades autoinmunes, esencialmente LES). Se presenta tanto en niños como adultos, con una presentación bimodal: 10-25 años y después de los 60.

Figura 2. | **Causas de hiperesplenismo.**


Ab: antibióticos; **VIH:** virus de inmunodeficiencia adquirida; **VEB:** virus de *Ebstein-Barr*, **CMV:** citomegalovirus; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **EICH:** enfermedad injerto contra huésped.

La **ausencia de adenopatías y esplenomegalia** es característica, y su presencia debe alertar al clínico a otras etiologías de dicha pancitopenia.

Los estudios en sangre revelan pancitopenia con reticulocitopenia absoluta y morfología **normal** (o inespecífica). El extendido de sangre periférica usualmente documenta linfocitosis (del 70-90% del recuento leucocitario).

La médula ósea es **hipocelular**, con disminución de todas las series, espacios medulares compuestos por grasa (**sin fibrosis**). Las células hematopoyéticas residuales son morfológicamente normales. Para su diagnóstico y clasificación, deben usarse los criterios del *Dr. Bruce Camitta*.

HPN

Enfermedad adquirida, de naturaleza clonal, por alteración de la **célula madre**. Se caracteriza por presentarse en adultos jóvenes, en edad

fértil con **anemia hemolítica intravascular (coombs negativa), falla medular y trombosis** en territorios venosos. Se genera por una mutación en el gen GPI-A3 (déficit de glucosilfosfatidilinositol) que conlleva a que los eritrocitos (principalmente) sean incapaces de inactivar el complemento y por lo tanto se produce hemólisis intravascular.

La HPN puede aparecer de manera aislada (clásica) o luego de una anemia aplásica o bien complicarse con ella durante su evolución (2%), o menos frecuentemente con un SMD o leucemia mieloide aguda (LMA) (<5%). Hasta 2/3 de los pacientes con anemia aplásica tienen clonas de HPN, pero la progresión a HPN como tal es infrecuente, por otra parte cerca de 1/3 de los pacientes con HPN tienen una anemia aplásica previa.

La citometría de flujo en sangre periférica permite confirmar o excluir el diagnóstico (utiliza anticuerpos monoclonales que se unen a pro-

teínas ancladas a GPI: CD59 y CD55 principalmente). La médula suele ser **normocelular a hipercelular** a menos que se acompañe de anemia aplásica, donde sería hipocelular.

2. Mieloptosis

Mieloptosis es el reemplazo del tejido hematopoyético normal por células clonales (clásicamente desde un tumor sólido: gástrico y próstata principalmente) o por fibrosis. La mielofibrosis es el depósito de colágeno en la médula ósea, que puede ser primario (mielofibrosis primaria, MFP) o secundario (Tabla 7). La presentación clínica es variable desde aumento de los recuentos celulares de manera clonal y hematopoyesis extramedular (fase inicial), formas de anemia grave con esplenomegalia (**masiva** en mielofibrosis primaria) hasta pancitopenia de diferente grado. El ESP es útil cuando revela alteraciones morfológicas que sugieren mieloptosis como la reacción leucoeritroblástica (combinación de dacriocitos o células en "lágrima", eritroblastos y leucocitos inmaduros con o sin plaquetas gigantes).

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Son alteraciones clonales de células maduras pluripotenciales de la médula ósea que generan

mieloproliferación y comprometen las series granulocítica, megacariocítica y eritrocitaria. Tienen el potencial inherente de degenerarse en LMA o mielofibrosis. Por tanto la fibrosis es común a todos los procesos en fase avanzada, y constituye un fenómeno reactivo a la proliferación neoplásica, pudiendo presentarse con pancitopenia. Incluyen 8 hemopatías, sin embargo 4 son las más frecuentes o "clásicas" (Figura 3).

Leucemias agudas

Se generan por la proliferación no controlada de una clona de células inmaduras de la hematopoyesis (blastos) que infiltran la médula ósea, generando falla medular por la supresión del crecimiento y de la diferenciación de las células hematopoyéticas normales. El estadio secundario a la destrucción medular conlleva a pancitopenia.

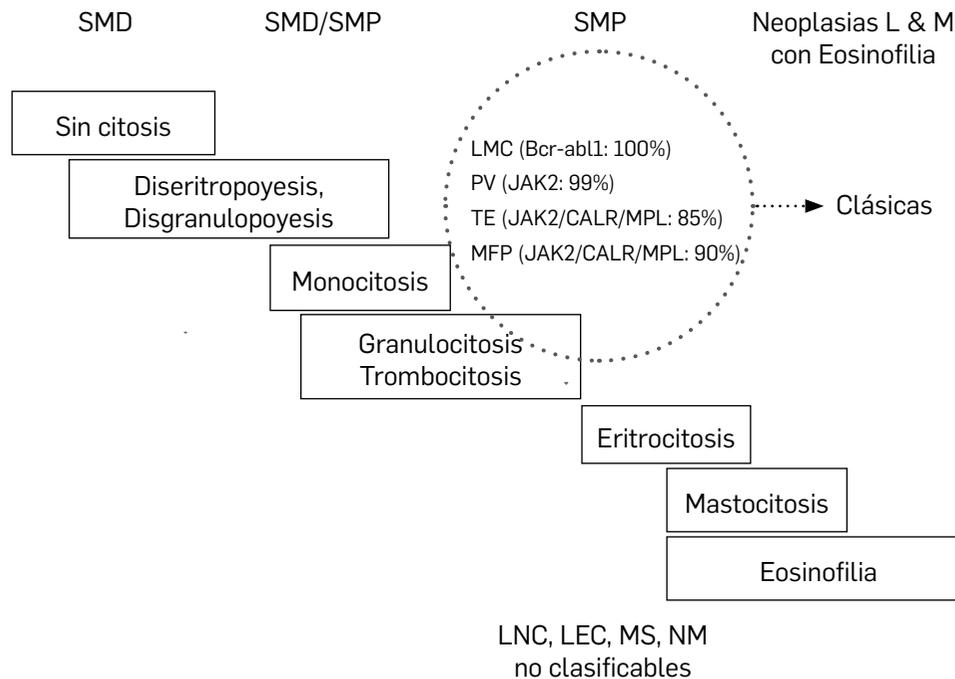
La leucemia linfoide aguda (LLA) es más frecuente en la infancia y suele tener preponderancia por el sistema nervioso central de manera temprana. El diagnóstico se hace usualmente por la presencia de más del 20% de linfoblastos en la médula ósea (caracterizados por morfología, citotóxica, inmunohistoquímica y citogenética).

La LMA comprende la mayoría de leucemias agudas en los adultos. En el aspirado se obser-

Tabla 7 | **Causas de mieloptosis.**

Causas	Descripción
Metástasis	Células tumorales de un tumor gástrico o prostático principalmente
Infecciones	Tuberculosis, Micosis profundas
E. Granulomatosa crónica	Tuberculosis, Sarcoidosis
E. Hematológicas	Linfomas, Leucemias, Mielodisplasias
E. Depósito	Enfermedad de <i>Gaucher</i>

Figura 3. | **SMP crónicos** (Modificada de: Tefferi A, Pardanani A. *Myeloproliferative Neoplasms A Contemporary Review. JAMA Oncol.* 2015;1(1):97-105)



SMP: síndromes mieloproliferativos crónicos; **L & M:** lifoideas y mieloides; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **PV:** policitemia vera; **TE:** trombocitosis esencial; **MFP:** mielofibrosis primaria; **LNC:** leucemia neutrofilica crónica; **LEC:** leucemia eosinofílica crónica; **MS:** mastocitosis sistémica; **NM:** neoplasias mieloproliferativas.

va una infiltración con “hiato” leucémico, es decir, sin diferenciación hacia estadios posteriores, que tienen diferente aspecto según la variedad citológica de LMA (Ver nueva clasificación OMS de neoplasias hematológicas, 2016). Actualmente se deberían caracterizar no solo por morfología, reactividad citoquímica, citometría de flujo, sino por estudio citogenético.

El pronóstico de las LLA ha mejorado considerablemente gracias al trasplante autólogo de médula ósea. Las formas mieloides, LMA, a su vez, han logrado avances en los protocolos quimioterapéuticos dirigidos según el perfil citogenético.

Gammopatías monoclonales

El mieloma múltiple es una neoplasia de célu-

las plasmáticas en adultos mayores de 50 años. Cursa con dolor óseo por fracturas, hipercalcemia secundaria, anemia, enfermedad renal crónica (**CRAB:** nomenclatura anglosajona (traduce cangrejo en inglés): *Calcium, Renal, Anemia, Bone*), y proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$, entre otras manifestaciones. En sus etapas finales, la infiltración de la médula ósea mayor al 50% agrega leucopenia y trombocitopenia, siendo un hallazgo infrecuente en la práctica clínica (4%).

Otras

Debo mencionar que existen formas de mielofibrosis secundaria a origen neoplásico (por metastásis: mama, pulmón y próstata principalmente, o paraneoplásica) y no neoplásico: tuberculosis diseminada, micosis profundas (his-

toplasma principalmente) y enfermedades de depósito (*Gaucher*).

3. Hematopoyesis ineficaz

Se caracteriza por la disminución en la producción de células sanguíneas a pesar de un incremento en los precursores medulares, por déficit de factores hematínicos. Las principales son: (1) el déficit de factores de maduración (cobalamina y folatos) que produce hematopoyesis megaloblástica y (2) los SMD.

Otra entidad menos frecuente y poco mencionada es la **hipocupremia** (déficit de cobre en contexto de: nutrición parenteral total a largo plazo, cirugía gastrointestinal malabsortiva incluyendo la bariátrica, y/o exceso de zinc que actúa como un quelante), y en ocasiones puede confundirse con SMD.

Anemia megaloblástica

Se presenta por una disminución en la síntesis de DNA que provoca un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides que da

lugar a una hematopoyesis ineficaz con detención de la maduración pudiendo comprometer las 3 líneas celulares en la médula ósea.

Se debe a hipovitaminosis B12 (cobalamina: encontrada en alimentos de origen animal) y/o B9 (folatos: encontrado en alimentos de origen animal y vegetal). La etiología de la carencia en la mayoría de situaciones es por déficit aislado de B12 o conjunto B12/B9 (hasta el 60%) generado por varios mecanismos (Tabla 8), dentro de los cuales, el autoinmune (anemia perniciosa) es la más frecuente.

La clínica es multisistémica, desde alteraciones del estado general (por pérdida significativa de peso, astenia y fatiga), dermatológicos (lesiones en piel y mucosas (xerosis, glositis atrófica), gastrointestinales (diarrea y dispepsia) y neurológicos (propios de vitamina B12 no por B9) por neuropatía periférica, degeneración combinada subaguda de la médula espinal o desmielinización focal de la sustancia blanca, hasta **simular** un proceso linfoproliferativo tipo leucemia aguda, dada la coexistencia de pérdida de peso, pancitopenia, (con reticulocitopenia y DHL elevada)

Tabla 8 | Hipovitaminosis B12 (cianocobalamina)

Mecanismo	Descripción
Pobre absorción	a. Autoinmune: anemia perniciosa (Acs contra el FIG o células parietales gástricas aislada o en contexto de SPA). Infrecuente antes de los 30 años. La > en 5-7ª década b. No inmune: gastritis atrófica con hipo o aclorhidria (cirugía gástrica, infección crónica por <i>H. pylori</i> (?), vagotomía, entre otras)
Ingesta inadecuada o malnutrición	Alcohólicos y vegetarianos estrictos
Aumento de requerimientos	Embarazo: usualmente con malnutrición subyacente
Medicamentos	Déficit de B12: Uso crónico de metformina, IBP (?), colchicina, colestiramina, sulfasalazina, ACOs, fenitoína Déficit de B9: metotrexate, TMP, pentamidina, pirimetamina

asociadas a hepatoesplenomegalia (por hematopoyesis extramedular). Más raro, es la presencia de trombosis en sitios inusuales, teóricamente por la hiperhomocisteinemia asociada.

El hemograma puede ser normal hasta en un 25% de los pacientes con hipovitaminosis B12 en estadios tempranos. Lo llamativo de los parámetros morfológicos suele ser la macrocitosis (específica cuando es >110 fl) con ADE aumentada (por la anisopoiquilocitosis). El ESP adicionalmente muestra macroovalocitos y neutrófilos hipersegmentados ($>3\%$ de neutrófilos con >5 lóbulos, que puede preceder a la anemia y macrocitosis). La determinación de cobalamina en suero suele ser menor de 200 pg/mL (sensibilidad hasta del 97%) y los niveles de folatos suelen ser inferiores a 3 ng/mL; sin embargo, los falsos positivos y negativos pueden ser hasta del 20%. Por tanto se recomiendan marcadores más específicos (Tabla 4) o si hay alta sospecha clínica iniciar empíricamente suplencia con seguimiento o realizar estudios en médula ósea.

La médula ósea es **hipercelular**, con hiperplasia eritroide (aumento relativo de los precursores eritroides), metamielocitos gigantes y maduración megaloblástica. No se requiere para el diagnóstico, sin embargo en situaciones donde no mejoren los recuentos reticulocitarios inicialmente, se debe considerar para descartar otras entidades. Además, es más confiable realizar el mielograma una vez se hayan repletado los déficit de factores hematínicos.

Ante la sospecha de anemia perniciosa se debe realizar la medición de anticuerpos contra el factor intrínseco gástrico (muy específicos, presentes hasta en el 70% de los casos) y estudio histológico de la mucosa gástrica.

SMD

Son un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales malignos de las células

madre hematopoyéticas, con una inherente tendencia a la transformación leucémica. Clásicamente caracterizados por citopenias en sangre periférica de curso usualmente indolente a pesar de la **hipercelularidad** de la médula ósea.

El riesgo incrementa con la edad avanzada; la mayoría tienen más de 60 años (media entre **70-80 años**) y una relación hombre: mujer, 3:1. Aproximadamente 1 de cada 6 pacientes con anemia no explica puede tener hallazgos compatibles con SMD. Siempre, es importante definir si se trata de un SMD **primario** o **secundario**. El secundario se relaciona con la exposición a agentes quimioterapéuticos (p.ej. alquilantes, antraciclinas), radiación ionizante, o derivados del benceno. Existen a su vez diferentes variantes, que merecen revisión en otras fuentes (asociadas a VIH o LES).

El diagnóstico se basa en la presencia de citopenias periféricas (usualmente con macrocitosis heterogénea, comúnmente entre 100-110 fl) y displasia mielóide (granulocítica y/o megacariocítica en $>10\%$) sugerida por hipoblastación, anomalía pseudo *Pelger Huët*, blastos y plaquetas gigantes hipogranulares (que pueden preceder al diagnóstico de mielodisplasia hasta 10 años), con anormalidades clonales y citogenéticas (hasta en el 50% de los casos) útiles en determinar el pronóstico. La biopsia, a diferencia del **mielograma**, no permite ver adecuadamente los cambios morfológicos por la decalcificación.

Caso clínico

A pesar de que los niveles de vitamina B12 y B9 no están disminuidos, la presencia de DHL elevada, haptoglobina baja y macrocitosis con neutrófilos hipersegmentados en el ESP, indican que el siguiente paso es medir niveles de ácido metilmalónico y homocisteína. Además, en una mujer joven con antecedente de hipotiroidismo primario (probablemente

autoinmune) en quien debería descartarse una anemia perniciosa, posiblemente en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmune. El hipotiroidismo (y el hipopituitarismo) pueden generar pancitopenia, sin embargo, es infrecuente y usualmente en el contexto de formas graves.

Conclusiones

El abordaje inicial de la pancitopenia empieza por una historia clínica detallada que permita interpretar las ayudas diagnósticas iniciales, buscando identificar las principales causas predecibles o no, sean periféricas o centrales, y esencialmente aquellas potencialmente tratables, antes de su evaluación a través de un estudio de médula ósea (Figura 4. Enfoque práctico de la pancitopenia).

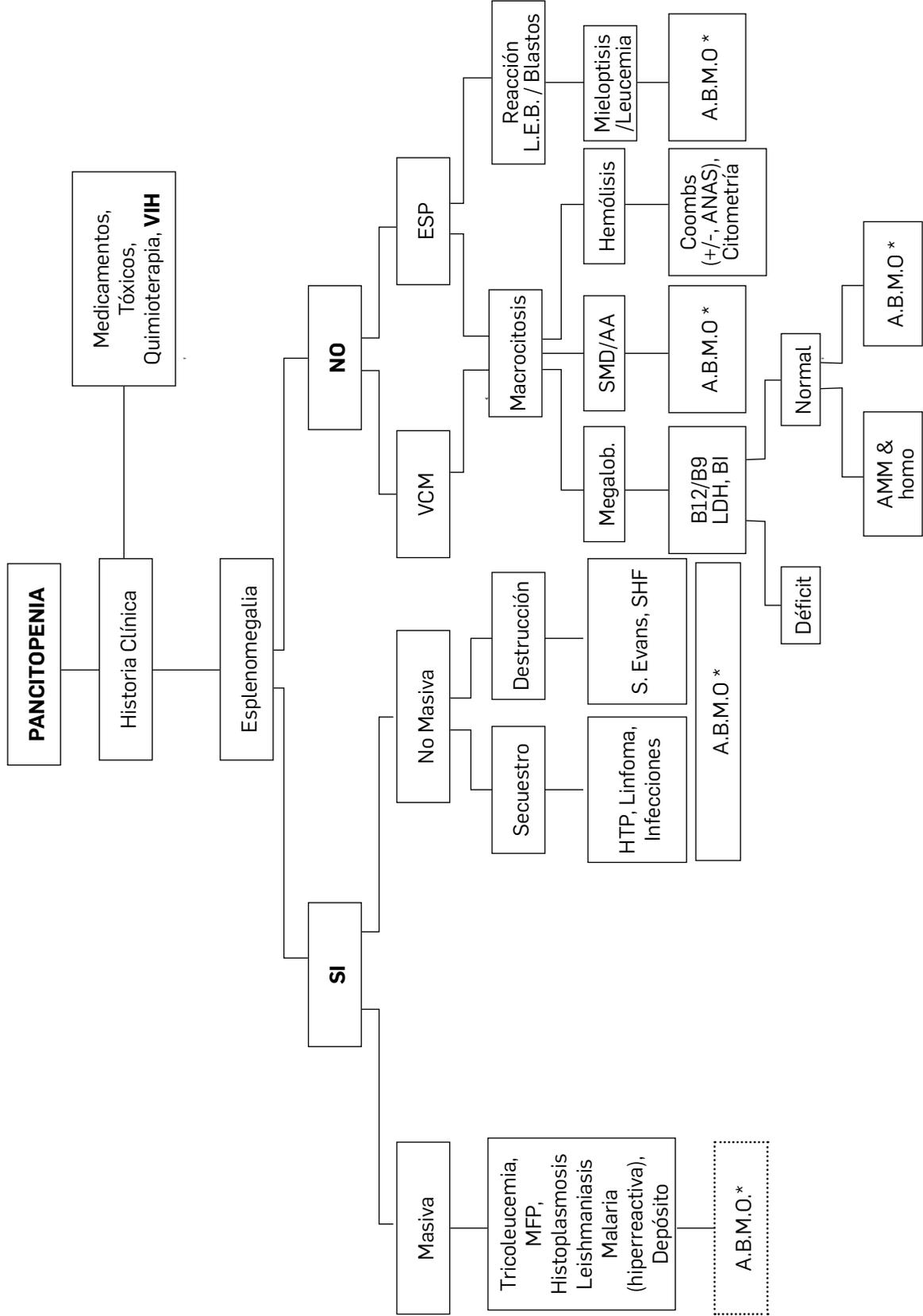
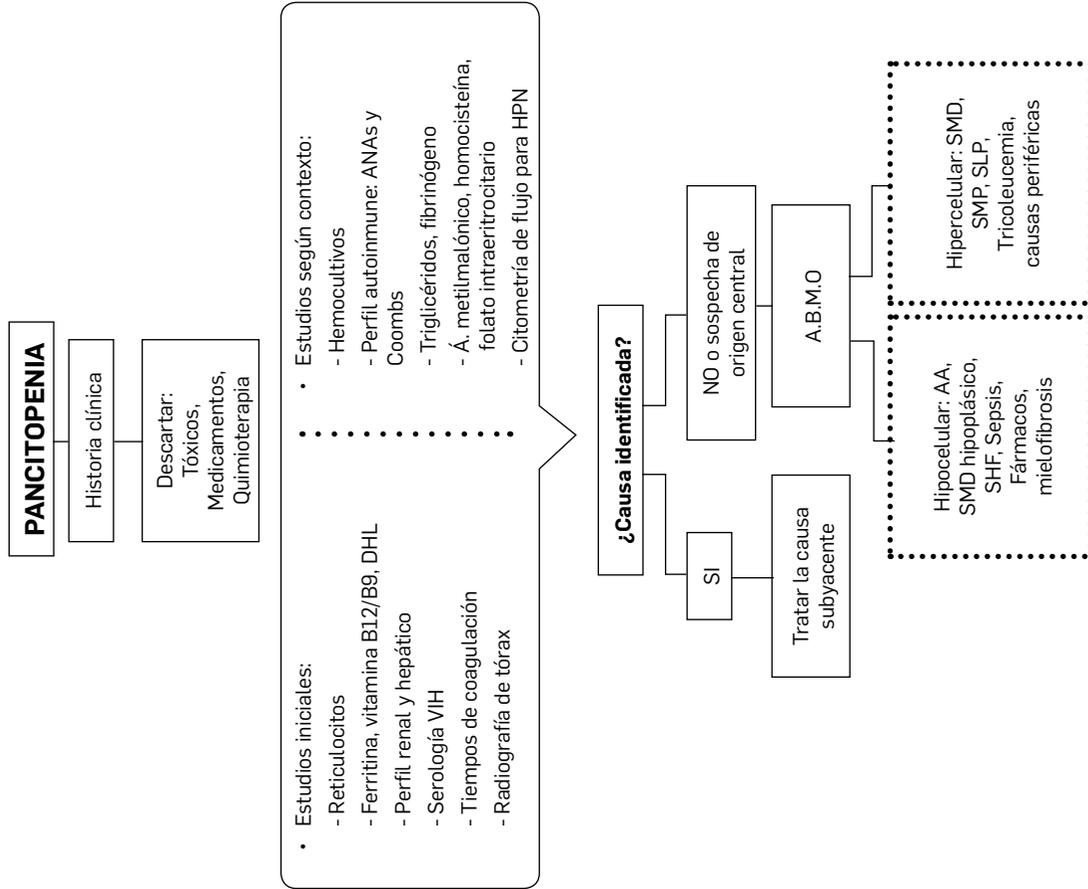


Figura 4. I Enfoque práctico de la pancitopenia.



VCM: volumen corpuscular medio; **ESP:** extendido de sangre periférica; **ANAs:** anticuerpos antinucleares; **AA:** anemia aplásica; **SMP:** síndrome mieloproliferativo; **SLP:** síndrome linfoproliferativo. **LMA:** leucemia mieloide aguda; **LLA:** leucemia linfocítica aguda; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **SHF:** síndrome hemofagocítico; **HTP:** hipertensión portal; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **AMIM:** ácido metilmalónico; **Homo:** homocisteína; * Ver celularidad. Línea punteada: podría considerarse

Lecturas recomendadas

1. Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2013 Jan;139(1): 9-29.
2. Onuoha C, Arshad J, Astle J, et al. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Prim Care.* 2016 Dec; 43(4):559-573.
3. Severini J, Tardío C, Bellanting M, et al. Abordaje del paciente con pancitopenia [Internet]. Rosario, Argentina: 2010. Disponible en: [http://www.clinica-unr.com.ar/2015web/Downloads/Revisiones%20 %20Pancitopenia.pdf](http://www.clinica-unr.com.ar/2015web/Downloads/Revisiones%20%20Pancitopenia.pdf).
4. Marks PW. Approach to anemia in the adult and child. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al., editors. *Hematology: Basic Principles and Practice.* Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 418-426.
5. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
6. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician* 2004;69:2599-2606.
7. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematol.* 2013 Nov 6;13(1):10.
8. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Hum Pathol.* 2013 Jun;44(6):1154-64.
9. 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 May;55(5):1099-105.
10. Foran JM, Shammo JM. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012 Jul;125(7 Suppl):S6-13.

Enfoque del paciente con tendencia al sangrado

Oliver Gerardo Perilla Suárez.

Médico Internista, Universidad de Antioquia. Residente de hematología clínica Universidad Nacional

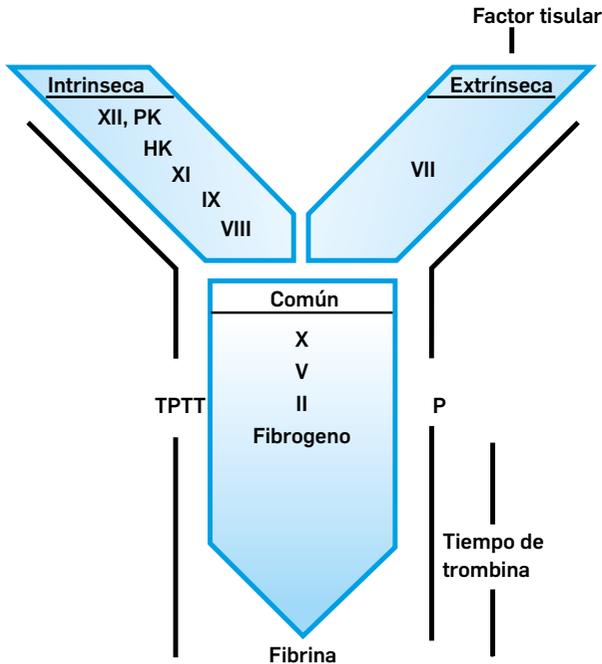
Son múltiples los motivos de consulta de un paciente con una sospecha de sangrado anormal: el propio paciente refiriendo historia de sangrados a repetición usualmente espontáneos o con mínimos traumas, la presencia de una tendencia al sangrado en varios miembros de la familia, el resultado anormal de alguna prueba de coagulación ordenada como parte de un examen de rutina o durante la preparación para cirugía, la historia de sangrado difuso inexplicado o desproporcionado con una cirugía o trauma, o el paciente con múltiples comorbilidades, usualmente hospitalizado, quien desarrolla sangrado como una nueva complicación.

Existe una gran dificultad en definir la presencia de sangrado anormal, en especial cuando esta tendencia no es grave. Los pacientes tienen valoraciones variables de sus síntomas hemorrágicos. Algunos pacientes ignoran síntomas significativos y otros exageran síntomas menores. De ahí la importancia de realizar un enfoque ordenado con una adecuada anamnesis, un examen físico dirigido y una solicitud racional de paraclínicos.

En el presente capítulo se pretende abordar el enfoque general del paciente con tendencia al sangrado, el cual inicia con una historia clínica y un examen físico completos, luego de lo cual tendremos un diagnóstico sindromático: 1) sangrado por alteración de factores de coagulación o de la fibrinólisis, 2) sangrado de origen purpúrico o 3) mixto y un posible origen del problema: heredado o adquirido. Posteriormente se realizarán los paraclínicos básicos iniciales: TP/TPT y recuento plaquetario, con los cuales tendremos un diagnóstico presuntivo que pasaremos a confirmar con pruebas específicas de ser necesario. El enfoque clínico de la trombocitopenia o de las alteraciones funcionales plaquetarias no será abordado por limitaciones de espacio. Se presume el conocimiento del lector sobre las etapas de la hemostasia y la cascada de la coagulación, a continuación se presenta un esquema y definiciones básicas.

Bajo el término hemostasia primaria agrupamos la respuesta vascular y plaquetaria luego de una agresión a la pared vascular. Hay contracción de la pared vascular por reflejo neurohormonal y contacto de las plaquetas con el subendotelio para la formación del tapón plaquetario prima-

Figura 1. **Modelo de cascada de la coagulación y su correlación con los tiempos de coagulación.**



rio. Posteriormente se activa la cascada de coagulación que finaliza con la formación de la malla de fibrina (tapón hemostático secundario) que refuerza y completa el tapón plaquetario, proceso conocido como hemostasia secundaria. Simultáneamente por la liberación endotelial de activador tisular del plasminógeno, del activador del plasminógeno tipo urokinasa por parte del endotelio y la plaqueta, además del factor XII y la calicreína, se activa el sistema fibrinolítico para limitar la extensión del coágulo.

Dentro de la historia clínica inicial de un paciente con tendencia al sangrado se debe:

1. Confirmar objetivamente la información aportada por el paciente: historia de hospitalizaciones previas o consultas por sangrado, resultados de laboratorio, historia de transfusiones, historia de anemia o de suplementación de hierro oral o intravenosa. La pregunta: ¿Presenta moretones con facilidad o mínimos traumas?, puede generar respuestas vagas y subjetivas. Muchos expertos utilizan cuestionarios estandarizados como el "bleeding score" (recomendado en las guías de enfermedad de *Von Willebrand*), sin embargo, ningún cuestionario sustituye el diálogo entre el médico y su paciente.
2. Realizar las nueve preguntas recomendadas para buscar una alteración de la hemostasia:
 - a. ¿Tiene algún familiar que tenga alguna enfermedad que lo predisponga al sangrado, ej: hemofilia, enfermedad de *Von Willebrand*?
 - b. ¿Ha tenido algún sangrado prolongado luego de heridas triviales? (Sangrado que dure más de 15 minutos o que recurra dentro de los siete días siguientes).
 - c. ¿Ha presentado sangrado excesivo, prolongado o recurrente luego de alguna cirugía? Indague también sobre requerimiento transfusional asociado.
 - d. ¿Presenta equimosis o hematomas (utilizar la palabra moretones o "morados" en la entrevista) con traumas mínimos?
 - e. ¿Ha tenido algún episodio de sangrado nasal que haya demorado más de diez minutos en detenerse o por el cual haya requerido atención hospitalaria?
 - f. ¿Ha presentado sangrado abundante, prolongado o recurrente luego de extracciones dentarias? (las extracciones molares son retos hemostáticos más fuertes que las de otros dientes).
 - g. ¿Ha presentado sangrado en la materia fecal? (en especial con estudios endoscópicos negativos o que haya requerido consulta a urgencias).
 - h. ¿Le han diagnosticado alguna vez anemia o ha requerido tratamiento con suplementos de hierro o transfusiones?

- i. ¿Presenta menstruaciones abundantes? (presencia de coágulos, sangrado abundante por más de tres días, duración total mayor de siete días, anemia asociada). Para objetivar más este hallazgo, ayúdense de escalas como el "pictorial bleeding assessment chart" (PBAC) disponible en muchos sitios de internet.
3. Realizar una historia medicamentosa completa con particular énfasis en el uso de ácido acetil salicílico y otros antiplaquetarios (inhibidores P2Y12 y de glicoproteína IIb/IIIa), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatrán, apixaban, edoxaban, entre otros), aplicación de heparinas, fibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides. El uso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina) y anticonvulsivantes como el ácido valproico (trombocitopenia y en algunos estudios prolongación del TPT), se han asociado recientemente con un mayor riesgo de sangrado. Registrar el uso de herbales o medicinas alternativas: por ejemplo *Ginkgo biloba* y *ginseng* causan disfunción plaquetaria. En pacientes con trombocitopenia la historia medicamentosa es especialmente importante. Los medicamentos también pueden afectar la hemostasia indirectamente a través de sus efectos en la función hepática o renal.
4. Realizar una historia nutricional para evaluar posibilidades diagnósticas como: deficiencia de vitamina K (también relacionada con el uso de antibióticos de amplio espectro o enfermedades colestásicas), deficiencia de vitamina C (en especial si hay síntomas sugestivos de escorbuto: sangrado gingival, aflojamiento dentario, púrpura perifolicular), y hallazgos de desnutrición y malabsorción con deficiencia vitamínica secundaria.
5. Realizar una historia familiar completa. Si hay alteraciones de sangrado en múltiples familiares realice un árbol genealógico. Alteraciones ligadas al sexo sugieren hemofilia A o B (afectados los hombres, las mujeres sólo en el raro caso de padre hemofílico y madre portadora), un patrón autosómico dominante sugiere enfermedad de *Von Willebrand* (tipos 1 o 2) y un patrón autosómico recesivo se presenta en deficiencias congénitas de factores de coagulación, alteraciones plaquetarias heredadas y enfermedad de *Von Willebrand* tipo 3. La ausencia de historia familiar no descarta del todo un defecto congénito (el 30% de los pacientes con hemofilia no tienen historia familiar y su alteración se explica por mutaciones de *novo*).
6. Evaluar síntomas y signos de enfermedades sistémicas que pueden comprometer la hemostasia: cirrosis, insuficiencia renal, enfermedades mieloproliferativas, leucemia aguda, mielodisplasia, anemia aplásica, entre otros.

Examen físico

1. Buscar cuidadosamente en toda la extensión de la piel petequias, lesiones purpúricas, vibices (hemorragias cutáneas que se presentan en forma de surcos o estrías), sufusiones (especialmente conjuntivales) que indican sangrado de **origen plaquetario o por alteración de la pared vascular** (*Ehler Danlos*, escorbuto, enfermedad de *Cushing*). Las lesiones petequiales son frecuentes en las piernas donde la presión hidrostática es más alta. Hemorragias petequiales alrededor de folículos pilosos sugieren escorbuto. Las lesiones petequiales y purpúricas palpables sugieren vasculitis más que una alteración de la hemostasia.

2. Evaluar los signos de sangrado activo en sitios de trauma, incisiones quirúrgicas y drenes.
3. La presencia de edema articular, deformidades articulares, quistes y pseudotumores hemofílicos, pérdida de movilidad en el caso de hemorragias previas a repetición (común en la artropatía hemofílica, deficiencia severa de factor VII y enfermedad de *Von Willebrand* tipo 3). Las hemartrosis, los hematomas musculares (ilíaco, psoas, cuádriceps, bíceps) y las grandes equimosis sugieren **sangrado por alteración de los factores de coagulación**. No olvidar examinar sitios de venopunción, sitios de inyección y sitios de inserción de catéteres. La presencia de alteraciones neurológicas explicadas por sangrados previos en sistema nervioso central o neuropatías como secuela de síndrome compartimental por hematomas musculares previos.
4. Buscar telangiectasias que en el síndrome de *Rendú Osler Weber* pueden afectar el borde de los labios y la lengua. Hay que distinguir las telangiectasias en araña de los pacientes con enfermedad hepática crónica. Por el envejecimiento pueden ser también un hallazgo normal.
5. No olvidar el examen de la cavidad oral en búsqueda de sangrado gingival, petequias o sangrado activo que sugiera púrpura húmeda. Recordar que las encías pueden sufrir infiltración por leucemia mieloide aguda (tipo M4 y M5).
6. Búsqueda de signos clínicos que sugieran enfermedades sistémicas asociadas.
 - a. Enfermedades hematológicas: palidez, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, síntomas B: fiebre, diaforesis nocturna profusa y pérdida de peso.
 - b. Enfermedades hepáticas agudas o crónicas: ictericia, hepatomegalia, nevus en araña, eritema palmar, contractura de *Dupuytren*.
 - c. Signos de enfermedades endocrinas como hipotiroidismo o Síndrome de Cushing (obesidad centrípeta, hipertensión, estrías purpúricas, cara de luna llena, joroba de búfalo, irritabilidad, atrofia muscular).
 - d. Hiperextensibilidad (Síndrome de *Ehlers-Danlos*).
 - e. Signos que sugieran alteración del sangrado sindrómica (albinismo, sordera, ausencia de radio).

Diagnóstico sindromático: con el registro completo de los síntomas y los hallazgos del examen físico clasificar la alteración de la hemostasia en:

1. Sangrado tipo defecto de la coagulación (aquí se incluyen también alteraciones de la fibrinolisis).

Caracterizado por la presencia de hemartrosis, hematomas en tejidos blandos y musculares, grandes equimosis. La alteración de los factores puede ser por alteración de la síntesis congénita o adquirida, por consumo excesivo como en el caso de CID o por presencia de inhibidores de la coagulación.

2. Sangrado tipo purpúrico (alteración plaquetaria o de los vasos sanguíneos).

Caracterizado por la presencia de sangrado mucoso y cutáneo con petequias y lesiones purpúricas. La alteración plaquetaria puede ser cuantitativa (trombocitopenia o trombocitosis extremas) o funcional.

3. Sangrados de presentación mixta.

Generados por patologías que afectan los factores de coagulación y las plaquetas: enfermedad de *Von Willebrand* (especialmente la tipo 3), enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada (DIC), trombostenia de Glanzmann.

Tabla 1. | **Distinción clínica entre sangrado por defectos de la coagulación o de tipo purpúrico.**

Hallazgo	Alteración de la coagulación	Alteración plaquetaria o de vasos sanguíneos (purpúrica)
Petequias	Raro	Característico
Hematomas disecantes profundos	Característicos	Raro
Equimosis superficial	Comunes, usualmente grandes y solitarios	Característicos, usualmente pequeños y múltiples
Hemartrosis	Característicos	Raro
Sangrado retardado	Común	Raro
Sangrado por cortes superficiales y excoriaciones	Mínimo	Persistente, usualmente profuso.
Sexo del paciente	80%-90% de formas heredadas ocurre en hombres	Relativamente más común en mujeres
Historia familiar positiva	Común	Raro (excepto en enfermedad de <i>Von Willebrand</i> y THH (telangiectasia hemorrágica hereditaria))

“Perlas” clínicas

1. La mayoría de los casos de sangrado no están relacionados con una alteración de la coagulación.
2. La deficiencia de factor VIII, IX y la enfermedad de *Von Willebrand* constituyen la mayoría de las alteraciones heredadas de los factores de coagulación. En general, son mucho más comunes las alteraciones adquiridas que las heredadas.
3. Dentro de las causas adquiridas de una tendencia al sangrado considerar: medicamentos (ya comentados), deficiencias adquiridas de factores inmunológicas (anticuerpos contra factor VIII, VwF) o no inmunológicas (deficiencia de vitamina K, antagonistas de vitamina K, enfermedad hepática, CID), enfermedad de *Von Willebrand* adquirida (por paraproteínas, estenosis aórtica, entre otras), trombocitopenia autoinmune, uremia (trombocitopatía secundaria), hipotiroidismo, síndrome de Cushing, escorbuto.
4. Los pacientes con alteraciones hemorrágicas graves (hemofilia A o B graves, enfermedad de *Von Willebrand* tipo 3, trombostenia de *Glanzmann*) invariablemente tendrán historia de sangrado anormal y frecuentemente hemorragias espontáneas. Pacientes con hemofilia o enfermedad de *Von Willebrand* leve pueden no tener historia de sangrado anormal. Si un paciente nunca ha tenido un reto hemostático (extracciones dentarias, cirugías, trauma o partos), la ausencia de una historia de sangrado no excluye una alteración leve de la hemostasia.
5. El sangrado recurrente que se presenta siempre en un órgano o sistema específico (gastrointestinal, hematuria, epistaxis) usualmente es causado más por una alteración local como una neoplasia, úlcera o angiodisplasia que por una anomalía hemostática.
6. La hematemesis y la hemoptisis casi nunca son la presentación de una alteración de la hemostasia. Lo que se puede presentar es que un problema de la hemostasia asociado

- a una anomalía anatómica de alguno de estos sistemas genere un sangrado más grave del esperado o que se combine un efecto farmacológico como en el caso del sangrado de los pacientes con gastritis que ingieren aspirina. Igualmente en casos de insuficiencia hepática se puede combinar la presencia de várices esofágicas con las alteraciones de la coagulación asociadas a la cirrosis.
7. Las mismas consideraciones anotadas en los dos puntos anteriores para el sangrado rectal, anotando que en pacientes con divertículos, hemorroides o angiodisplasias, la presencia de alteraciones plaquetarias y enfermedad de *Von Willebrand* puede contribuir al sangrado recurrente.
 8. El sangrado excesivo asociado con la afeitada es más común en pacientes con alteraciones plaquetarias o enfermedad de *Von Willebrand*.
 9. La epistaxis recurrente es común en pacientes con alteraciones plaquetarias y enfermedad de *Von Willebrand*. También es frecuente en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de *Rendú Osler Weber*). La epistaxis unilateral responde a alteraciones vasculares locales más que a alteraciones de la coagulación.
 10. La menorragia es común en mujeres con alteraciones plaquetarias o con enfermedad de *Von Willebrand*.
 11. El sangrado espontáneo en mucosa orofaríngea asociado usualmente con visualización de ampollas hemorrágicas en el paladar recibe el nombre de púrpura húmeda, se presenta usualmente en pacientes con trombocitopenia autoinmune primaria cuando el conteo de plaquetas es muy bajo (por lo general menor de $10.000/\text{mm}^3$) y es un signo que puede predecir el desarrollo de sangrado retiniano o en el sistema nervioso central.
 12. El sangrado gingival se observa también en pacientes con alteraciones plaquetarias y en enfermedad de *Von Willebrand*. Recordar que es frecuente en la población general asociado a gingivitis.
 13. En los pacientes con sospecha de trombocitopenia inmune primaria no olvidar nunca solicitar un extendido de sangre periférica, dado que la presencia de plaquetas gigantes puede sugerir un síndrome de *Bernard Soulier*, un síndrome de plaquetas grises o una macrotrombocitopenia familiar.
 14. La hemorragia postparto puede ser manifestación de una alteración de la hemostasia, excepto en pacientes con enfermedad de *Von Willebrand* leve a moderada por el incremento del factor de *Von Willebrand* durante el embarazo.
 15. La historia de abortos espontáneos asociado a sangrado o incluso también a trombosis debe alertar sobre la posibilidad de una alteración del fibrinógeno cuantitativa (hipofibrinogenemia) o cualitativa (disfibrinogenemia). También de síndrome antifosfolípido (en el cual es más común la trombosis, pero puede presentarse el sangrado generado por anticuerpos antiprotrombina) o de deficiencia de factor XIII.
 16. Las hemartrosis son la presentación clínica característica del hemofílico.
 17. La hemorragia postquirúrgica es un dato importante en los pacientes con alteraciones de la hemostasia. Cuando la cirugía se realiza en sitios de alta actividad fibrinolítica como el tracto urinario, cavidad nasal, amígdalas o cavidad oral, a pesar de que parezcan cirugías pequeñas, la posibilidad de sangrado grave es muchísimo más alta.
 18. Historia de sangrado luego de circuncisión: considerar alteraciones graves de la hemostasia como la hemofilia A, hemofilia B y trombostenia de *Glanzmann*.

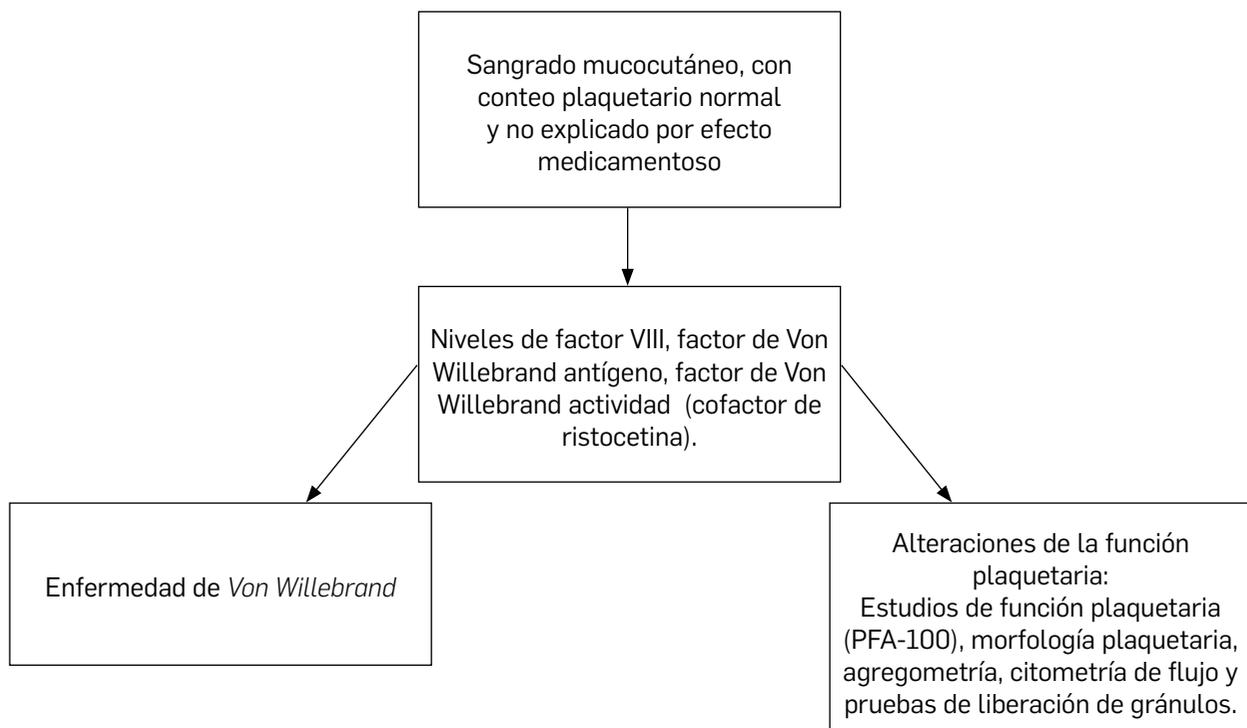
19. Historia de sangrado por el muñón umbilical: característico de deficiencia de factor XIII y afibrinogenemia.
20. En los ancianos es frecuente la presencia de lesiones equimóticas o purpúricas rojas u oscuras en superficies extensores de brazos y antebrazos. Estas lesiones reciben el nombre de púrpura senil, en algunas ocasiones estas lesiones aumentan con el uso de antiplaquetarios. No tienen tratamiento específico, excepto en algunos casos en los cuales puede haber deficiencia concomitante de vitamina C con mejoría de las lesiones luego de la suplencia.
21. La presencia de lesiones equimóticas tipo "ojos de mapache" en ancianos sin antecedente de trauma, debe hacer sospechar amiloidosis. Las lesiones pueden aparecer también en superficies extensores. Se ha atribuido a deficiencia de factor X por su secuestro en las fibras de amiloide.

Pruebas de laboratorio

El estudio inicial de laboratorio debe guiarse por la sospecha clínica inicial. Sin embargo en la mayoría de casos enfocamos los pacientes basados en los resultados de tres pruebas básicas: tiempo de protrombina (TP) para estudiar la vía extrínseca y la vía común de la coagulación, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) para estudiar la vía intrínseca y común, y el recuento de plaquetas como la prueba más confiable para evaluar la hemostasia primaria. Aunque no es absoluto, las alteraciones congénitas tienden a afectar pasos individuales en la hemostasia (un solo factor), mientras que las adquiridas afectan usualmente múltiples factores y generan también alteraciones plaquetarias (enfermedad hepática, CID, deficiencia de vitamina K, uso de warfarina, etc).

El uso del INR (razón internacional normalizada), parámetro derivado del TP y del índice de

Figura 1. | **Valoración del paciente con sangrado tipo purpúrico con conteo plaquetario normal.**



sensibilidad de la tromboplastina utilizada, ha sido validado solamente para monitorizar el tratamiento con warfarina, situación en la cual se espera disminución de los factores vitamina K dependientes únicamente. Su aplicación en otros contextos clínicos no está validada y muestra una amplia variabilidad en sus resultados.

Antes de interpretar la prolongación de los tiempos de coagulación debe **verificarse en una segunda toma y analizar las variables preanalíticas** involucradas. Se debe revisar la proporción sangre: anticoagulante que debe ser de 9:1 en caso de un hematocrito normal, pero que varía cuanto el hematocrito es mayor de 55% o en presencia de anemia. Esta es una tarea usualmente de enfermería o del personal de laboratorio, pero que tiene gran influencia sobre el resultado de la prueba en casos de hematoscritos anormales. Otras variables a tener en cuenta son: la contaminación de la muestra con heparina, hemólisis, llenado incompleto del tubo, muestras con presencia de fibrina o la marcación incorrecta de la muestra.

Tabla 2. | **Ajuste de volumen de anticoagulante (citrato 3,2%) conforme al hematocrito del paciente.**

Hematocrito %	Volumen anticoagulante (ml)	Volumen de sangre (ml)
80	0,19	4,81
75	0,24	4,76
70	0,29	4,71
65	0,33	4,67
60	0,37	4,63
28-55	0,50	4,50
25	0,66	4,34
20	0,70	4,30
18	0,71	4,29
15	0,73	4,27

La realización del tiempo de sangría para valoración de la hemostasia primaria y la integridad de la pared vascular no es recomendada actualmente por su falta de especificidad. Nuevas pruebas como el PFA-100 son prometedoras para remplazarlo, pero aún no se ha determinado del todo su rendimiento diagnóstico.

Debe recordarse que los tiempos de coagulación (TP y TPT) sólo se prolongan cuando la deficiencia de los factores es menor del 20 a 30%. Pacientes con deficiencias leves de factor VIII, IX, XI pueden tener un TPT normal, por lo cual si la sospecha clínica es alta se recomienda realizar determinación de los niveles del factor específico. Igualmente hay causas de sangrado claramente establecidas que cursan con pruebas de coagulación normales (ver tabla 3).

Para **distinguir entre un estado de deficiencia de factores y la presencia de inhibidores** se debe repetir la prueba alterada, TP y/o TPT usando una mezcla 1:1 del plasma del paciente con plasma normal. Si la mezcla normaliza el TP o TPT prolongado se considera que hay una deficiencia de factores. Si la mezcla muestra un TP o TPT aún prolongados se concluye que hay presencia de un inhibidor. La detección de inhibidores para el factor VIII (hemofilia adquirida) requiere incubación del plasma por una a dos horas a 37°C antes de realizar la prueba.

Para interpretar los resultados de los estudios de mezclas, se sugiere aplicar el índice de *Rosner*: = ((TC tiempo de coagulación mezcla – TC plasma normal) / TC paciente) x 100. Valores superiores al 11% indican falta de corrección y presencia de inhibidores, valores menores indican deficiencia de factores.

Si se demuestra la acción de un inhibidor, según nuestra sospecha clínica solicitaremos estudio para anticoagulante lúpico (especialmente si hay historia de trombosis, sólo 10% de los

Tabla 3. I **Perfiles posibles de las pruebas iniciales de laboratorio en pacientes con historia de sangrado**

TP	TPT	Recuento de plaquetas	Diagnóstico diferencial
Prolongado	Normal	Normal	Común: deficiencia adquirida de factor VII (enfermedad hepática temprana, deficiencia leve de vitamina K, warfarina dosis terapéuticas). Raro: inhibidores contra el factor VII, disfibrinogenemia, algunos casos de CID, deficiencia heredada de factor VII.
Normal	Prolongado ⁺	Normal	Común: deficiencia o inhibidores para el factor VIII, IX, XI; enfermedad de Von Willebrand*, heparina en dosis terapéuticas, inhibidores directos de trombina. Raro: Inhibidor lúpico con defecto plaquetario asociado cualitativo, heparinoide circulante, enfermedad de Von Willebrand adquirida.
Prolongado	Prolongado	Normal	Común: deficiencia de vitamina K, enfermedad hepática, warfarina y heparina en dosis de sobreanticoagulación, superwarfarinas. Raro: deficiencia o inhibidores para el factor X o V, protrombina o fibrinógeno, inhibidor lúpico con actividad contra protrombina, CID, disfibrinogenemia, fibrinólisis primaria.
Prolongado	Prolongado	Disminuido	Común: CID, enfermedad hepática. Raro: Heparina con trombocitopenia asociada.
Normal	Normal	Disminuido	Valoración del paciente con trombocitopenia.
Normal	Normal	Aumentado	Neoplasias mieloproliferativas (usualmente por enfermedad de Von Willebrand adquirida).
Normal	Normal	Normal	Ver tabla de causas de sangrado con pruebas normales.

* La mayoría de los pacientes con enfermedad de *Von Willebrand* tendrán un TPT normal. Los pacientes con enfermedad de *Von Willebrand* tipo 2B pueden tener trombocitopenia asociada.

+ Pacientes con deficiencias de factor XII, precalicreína y kininógeno de alto peso molecular (vía intrínseca) tienen TPT prolongado pero no tendencia al sangrado. Los pacientes con deficiencia del factor XII incluso pueden tener tendencia a la trombosis. En personas de ancestro europeo la deficiencia de factor XII puede verse en el 2,3%, por lo cual puede ser la principal causa de TPT que corrige en la prueba de mezclas.

pacientes pueden tener tendencia a sangrado) o para inhibidores específicos de algún factor de la coagulación (los más comunes contra factor VIII – hemofilia adquirida – y factor de Von Willebrand. En el caso de deficiencia de factores, si la deficiencia está en la vía intrínseca (TPT prolongado), descartaremos las deficiencias de factor VIII, IX, XI (en ese orden). En el caso de compromiso de la vía extrínseca (TP prolon-

gado) el estudio se limita al factor VII como se analizará más adelante. La deficiencia de factores en el contexto de prolongación de TP y TPT sugiere compromiso de factores de la vía común, cuyas causas más comunes son las adquiridas o secundarias (uso de anticoagulantes, enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K, CID, amiloidosis, síndromes mieloproliferativos, entre otros); en este caso, si el diagnóstico

clínico es claro, no sería necesario la determinación de niveles de factores de coagulación, ésta se aplicaría si la sospecha fuera una deficiencia congénita de factor X, factor V o fibrinógeno, o si quisiéramos documentar el efecto de una enfermedad sistémica sobre un factor específico (por ejemplo la disminución del factor X por amiloidosis). La deficiencia congénita de factores de la vía común o el desarrollo de inhibidores específicos es excepcional.

El estudio de un paciente con **TP prolongado y TPT normal** con tendencia al sangrado sugiere deficiente de factor VII de origen:

1. Congénito: rara, pero la más común de las deficiencias aisladas de factor luego de las hemofilias.
2. Adquirida: representa la mayoría de las causas y por cuya evaluación debe empezar el estudio. La presencia de inhibidores contra el factor VII es excepcional. Las causas se desglosan en la tabla 2. Muchas de estas condiciones (enfermedad hepática, uso de warfarina) comprometen otros factores aparte del VII, sin embargo tempranamente sólo comprometen el TP dado la vida media corta de este factor. A mayor severidad de la enfermedad o mayor grado de sobreanticoagulación por ejemplo con warfarina se suele observar prolongación del TPT.

Un **TPT prolongado con TP normal** en un paciente con tendencia al sangrado sugiere tres posibilidades:

1. Compromiso de la vía intrínseca por deficiencia de factores de los cuales sólo la del VIII, IX y XI están asociados con sangrado (hemofilias A, B y C). Si hay niveles disminuidos de factor VIII debe de todas formas medirse niveles de factor de *Von Willebrand* (antígeno y actividad) para descartar enfermedad

de *Von Willebrand*, dado que la disminución de este factor causa disminución del factor VIII. Los pacientes con hemofilia expuestos a tratamiento con factor VIII pueden desarrollar anticuerpos inhibidores que neutralizan la actividad del factor; se debe hacer una búsqueda activa de estos cada seis a doce meses, antes de procedimientos quirúrgicos o cuando el paciente no responde a las dosis de factor VIII usuales.

2. Presencia de inhibidores específicos contra alguno de estos factores de los cuales la presencia de inhibidores adquiridos contra el factor VIII es la más común (hemofilia adquirida). La gran mayoría de casos ocurre en pacientes ancianos quienes debutan con grandes equimosis, hematomas musculares o en tejidos blandos. La mitad de los casos son secundarios a otras enfermedades autoinmunes o neoplasias hematológicas o no hematológicas. El inicio de inmunosupresión es urgente.
3. Presencia de inhibidores no específicos de un solo factor como el anticoagulante lúpico o heparinoides circulantes. La gran mayoría de estos casos está relacionado con trombosis. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar sangrado relacionado con actividad del inhibidor contra el factor II o trombocitopenia. Se ha descrito el síndrome LAHPS: síndrome de anticoagulante lúpico con hipoprotrombinemia.
4. Efecto de la heparina.

La prolongación del TP y TPT sugiere defectos en proteínas de la vía común (fibrinógeno, factor II, V, X). Previamente se comentaron las causas. Ver también tabla 3.

Figura 2. | Evaluación del paciente con historia de sangrado y un TPT prolongado.

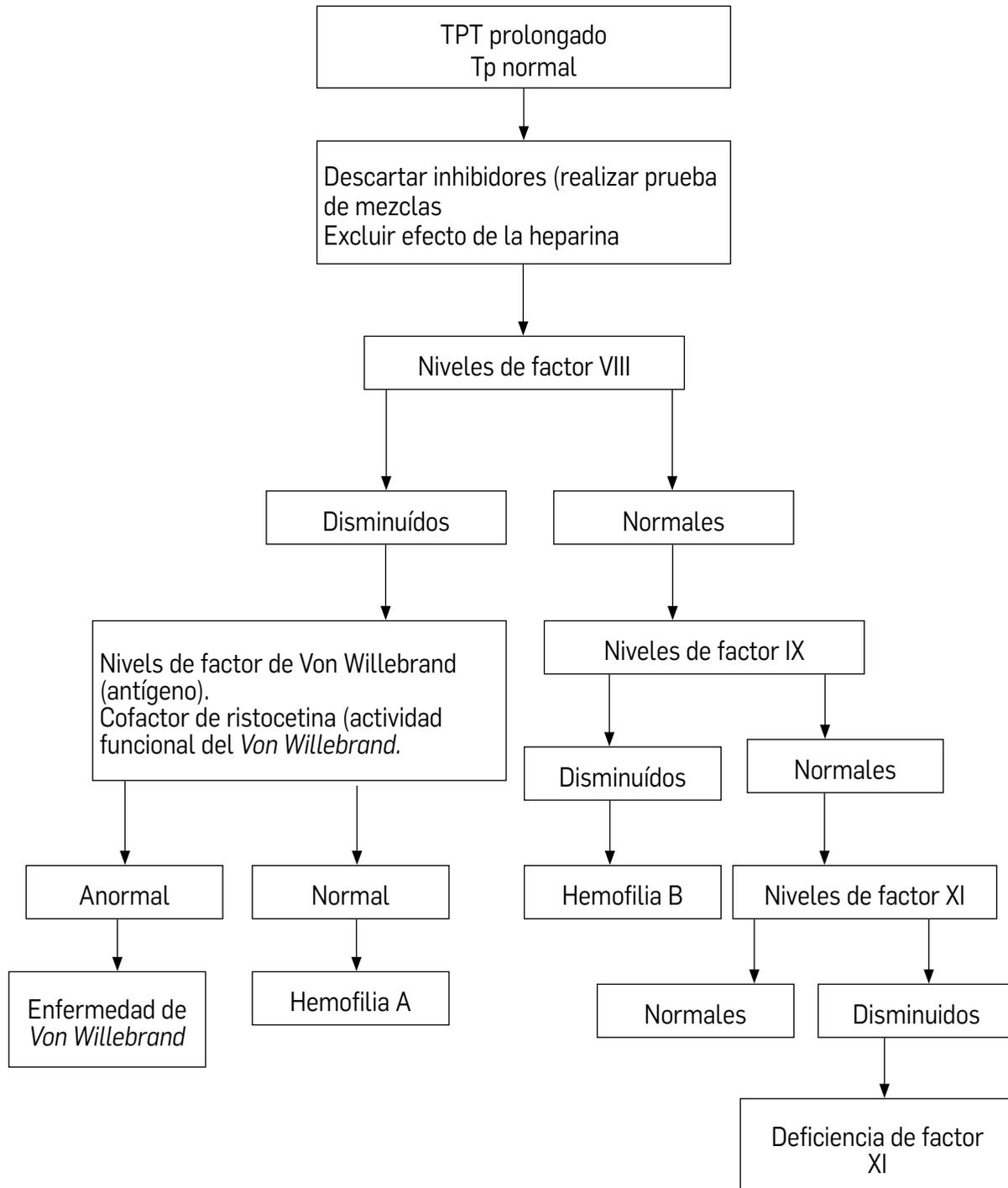


Tabla 4. I Causas de sangrado con pruebas de coagulación normales

Alteraciones de la función plaquetaria	Heredadas: Síndrome de <i>Bernard Soulier</i> , trombostenia de <i>Glanzmann</i> , Enfermedad del pool de almacenamiento plaquetario, síndrome de <i>Scott</i> . Adquiridas: Uremia, cirrosis, paraproteinemias.
Medicamentos	Antiplaquetarios: aspirina, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, abciximab, eptifibatide. AINES. ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Ácido valproico. Suplementos herbales.
Alteraciones de vías de la coagulación	Deficiencia de factor XIII. Enfermedad de <i>Von Willebrand</i> . Algunas formas de disfibrinogenemia. Formas leves de alteraciones de la coagulación como la deficiencia de factor XI. Deficiencia de alfa 2 antiplasmina. Deficiencia del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1.
Fragilidad vascular anormal	Amiloidosis. Escorbuto. Síndrome de <i>Ehlers-Danlos</i> . Crioglobulinemia. Telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Tabla 5. I Algunas pruebas especiales

Tiempo de trombina	Evalúa la conversión de fibrinógeno a fibrina. Se prolonga en afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, uso de inhibidores de trombina (heparina) o de la polimerización de fibrina (paraproteínas, productos de degradación de fibrina), CID, enfermedad hepática.
Tiempo de reptilasa	La reptilasa tiene una acción similar a la trombina. El tiempo de reptilasa no es inhibido por la heparina y puede utilizarse en lugar del tiempo de trombina en la evaluación del fibrinógeno en pacientes heparinizados.
Fibrinógeno	Se recomienda medirlo por el método funcional de Clauss. En casos de disfibrinogenemia se observa discrepancia entre el método funcional y la cantidad de fibrinógeno presente. Indicado en CID, enfermedad hepática, sospecha de alteraciones cuantitativas o funcionales del fibrinógeno, uso de fibrinolíticos.
Productos de degradación de la fibrina: fragmento X, fragmento Y, D y E.	Aumentados en CID, fibrinólisis, enfermedad hepática, disfibrinogenemia, uso de trombolíticos. En resumen, se eleva en fibrinólisis primaria y secundaria.
Dímero D	CID, cirugía reciente, embarazo, enfermedad tromboembólica. Elevado en causas de fibrinólisis secundaria (degradación de fibrina), no en la primaria (activación del plasminógeno sin depósito de fibrina).
Otros paraclínicos que valoran la fibrinólisis	- Complejos plasmina alfa 2 plasmina inhibidor. - Niveles de PAI-1 (inhibidor de activador de plasminógeno tipo 1). - Niveles de tPA (activador de plasminógeno tisular). - TAFI (Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina). - Tiempo de lisis del coágulo de euglobinas. - Tromboelastografía, tromboelastometría.

Enfoque del paciente con adenopatías

Alejandro Hernández Arango

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

El enfoque del paciente que se presenta al médico con adenopatías está dirigido a determinar la etiología, que puede llegar a ser muy variada, yendo desde una infección viral aguda que se resolverá sin tratamiento específico hasta la manifestación inicial de una enfermedad grave como cáncer o tuberculosis. Por lo tanto, saber cómo diferenciar estas patologías es clave.

El objetivo de este capítulo, más que describir todas las posibles enfermedades que pueden causar adenopatías, es ofrecer al lector un grupo de herramientas prácticas con las cuales se pueda enfocar, con una correcta interpretación de los hallazgos, el origen de las adenopatías y predecir, basado en la evidencia clínica actual, la probabilidad de una enfermedad grave que requiera tratamiento prioritario o una entidad que solo requiera seguimiento.

¿Por qué aumenta de tamaño un ganglio linfático?

Los ganglios linfáticos reciben fluido extracelular que contiene numerosos antígenos a los cuales reaccionan los linfocitos que se encuentran en el ganglio y puede aumentar de tamaño por varias razones:

1. Aumento del número de linfocitos (de forma policlonal o monoclonal).
2. Infiltración por células no linfoides o agentes infecciosos (neutrófilos o neoplásicas).
3. Edema por inflamación sistémica.
4. Depósito de sustancias que más tarde los macrófagos fagocitan.

Existen formas clínicas para predecir cuál de estos mecanismos produciendo el aumento de tamaño del ganglio, basados en los datos de la historia clínica, el examen físico y algunas ayudas imagenológicas que se describirán a continuación.

Etiología

En un estudio de 550 pacientes referidos a una "clínica de adenopatías", donde a todos se les realizaba biopsia, se encontró el siguiente perfil: 21% tumores malignos 4 % tumores benignos, 39.7% reactiva o etiología benigna, 32% otras etiologías (incluyendo infecciosa). Entre las causas malignas se encontraban: trastornos linfoproliferativos en 65% (el más común fue el linfoma Hodgkin, seguido del linfoma B difuso de células grandes), cáncer metastásico en 30% (la mayoría de los casos tumores de cabeza y cuello) y otros tumores malignos (incluyendo trastornos mieloproliferativos) en 4%.

En la práctica clínica general, la distribución es diferente a los centros de referencia. La proporción de malignidad depende de la edad: 0.4% en menores de 40 años y hasta 4% en los mayores de esta edad. La probabilidad de cáncer también cambia según la localización de la adenopatía, y algunas, como las supraclaviculares, son muy sospechosas de malignidad.

La mnemotecnica CHICAGO recoge las principales posibilidades diagnósticas.

C → Cáncer:

- Neoplasias hematológicas: enfermedad de *Hodgkin*, linfoma no *Hodgkin*, leucemia.
- Metastásico: tumores de cabeza y cuello, mama, pulmón, riñón, otros.

H → Hipersensibilidad: enfermedad del suero, medicamentos.

I → Infecciones:

- Viral: virus de *Epstein-Barr*, *citomegalovirus*, VIH.
- Bacteriana: Tuberculosis
- Hongos, protozoarios, Rickettsias, helmintos.

C → trastornos del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis.

A → trastornos linfoproliferativos atípicos: enfermedad de *Castleman*.

G → granulomatosa: histoplasmosis, micobacterias, *Cryptococcus neoformans*, sarcoidosis, enfermedad por arañazo de gato, silicosis, beriliosis.

O → Otros.

Contexto del hallazgo

La historia clínica es la herramienta que más datos aporta para contextualizar el hallazgo y orientar a la causa.

El tiempo de evolución puede orientar a la etiología, menos de 2 meses y más de 1 año hacen menos probable el origen neoplásico.

Se debe interrogar el uso de medicamentos, ya que algunos pueden producir adenopatías (tabla 1).

Tabla 1. | **Medicamentos que pueden causar Adenopatías**

Alopurinol	Fenitoina
Atenolol	Primidona
Captopril	Pirimetamina
Carbamazepina	Derivados de la Quinidina
Sales derivadas del oro	Trimetoprim/ sulfametoxazol
Hidralazina	Sulindac
Penicilinas	

Elementos que hacen sospechar neoplasias

El antecedente de tabaquismo, alcoholismo, inmunosupresión, irradiación e historia familiar de cáncer aumentan la posibilidad de malignidad. La triada de fiebre, pérdida de peso (más de 10% en 6 meses) y sudoración nocturna, conocida como "síntomas B" está asociada con trastornos linfoproliferativos, tuberculosis o enfermedades del tejido conectivo. La asociación

con púrpura, trombosis, pancitopenia y esplenomegalia hace sospechar leucemia aguda, que se considera una urgencia médica y requiere una pronta remisión a un centro de alta complejidad para su oportuno diagnóstico.

Un elemento importante es la presencia de dolor, pues, en general, las adenopatías de origen neoplásico no son dolorosas; sin embargo, los tumores con alto grado de proliferación pueden ser dolorosos porque el centro del ganglio hace necrosis. La presencia de dolor cuando el paciente toma alcohol se asocia a linfoma *Hodgkin*.

Otro dato importante es la presencia de prurito generalizado, que se encuentra en 30% de los pacientes con linfoma *Hodgkin* y 10% de los pacientes con linfoma no *Hodgkin*.

Elementos que hacen sospechar infecciones

Las más comunes son las infecciones respiratorias superiores, especialmente la faringoamigdalitis por *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A, la cual debería ser confirmada por la prueba rápida de antígeno, con el fin de disminuir el uso indiscriminado de antibióticos.

La triada de fiebre, faringitis y esplenomegalia es característica de mononucleosis infecciosa, causada por el virus de *Epstein-Barr* (EBV); además, se puede presentar un exantema maculopapular luego de la exposición a betalactámicos, que puede ser interpretado erróneamente como una reacción alérgica. Es típico encontrar un conteo de linfocitos superior al 50% (con >10% atípicos), neutropenia y trombocitopenia leves. Para su confirmación, requiere la realización de anticuerpos heterófilos o IgM contra el antígeno de la capsida viral (VCA) que son positivos a la semana del inicio de los síntomas.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome mononucleosis-like, que es causado por Citomegalovirus (CMV) y que a diferencia del EBV, produce elevación leve de transaminasas en el 92% de los casos. Otra causa de síndrome mononucleosis-like es la infección aguda por *Toxoplasma gondii*, en especial en condiciones de higiene deficientes y asociado al consumo de carne cruda; se debe confirmar mediante la medición de anticuerpos IgM e IgG contra *T. gondii*, la presencia de IgM positiva con IgG negativa confirma la infección aguda, mientras que si ambas son positivas puede tratarse de una infección aguda o pasada, pues la IgM puede persistir hasta por 2 años. También se debe considerar la posibilidad de síndrome retroviral agudo por VIH en pacientes con exantema y faringitis, en especial si tienen factores de riesgo. La presencia de adenopatías epitocleares tiene un LR de 4.5 para infección por HIV; ante la sospecha, se debe solicitar ELISA de cuarta generación para VIH.

El síndrome ulceroglandular se caracteriza por la triada de ulceración en la región distal de extremidades, fiebre y adenopatía regional está relacionado con tularemia, *Rickettsia spp* y Herpes simple. El síndrome oculoglandular se caracteriza por conjuntivitis, adenopatías preauriculares y submandibulares y es causado por *Bartonella henselae*, tularemia e infecciones por Enterovirus y Adenovirus.

Elementos que hacen sospechar otras enfermedades

La presencia de exantema, anemia, neuropatía, miopatía y artritis o artralgiás deben hacer sospechar enfermedades del tejido conectivo. Las reacciones de hipersensibilidad tipo DRESS pueden causar adenopatías generalizadas, se deben considerar ante la presencia de fiebre, exantema, eosinofilia y hepatitis, en especial si

hay antecedentes de exposición medicamentosa. Finalmente existen causas menos comunes que son resumidas por el acrónimo SHAK.

media utilizada en los estudios para discriminar malignidad de benignidad.

Localización

Un adulto normal tiene aproximadamente 400 a 450 ganglios linfáticos, aunque sólo una cuarta parte están en lugares palpables, distribuidos así: 30 en el miembro superior y la axila, 20 en el miembro inferior y 60 a 70 en la cabeza y el cuello. La mayoría de los pacientes (35% a 83%) se presentan adenopatías cervicales, 1% a 29% con adenopatías supraclaviculares, 4% al 24% con adenopatías axilares, 3% al 16% con adenopatías inguinales y del 16% al 32% con adenopatías generalizadas (definidas como la afectación de 2 o más cadenas ganglionares no contiguas).

La localización es de gran valor, pues a los ganglios linfáticos llega la linfa (líquido extracelular) de sitios anatómicos específicos, por lo que es importante ampliar la investigación del área correspondiente a cada zona de drenaje en busca de alguna pista que pueda orientar hacia la etiología (Ver tabla 3). Además, existen localizaciones que tienen una fuerte asociación con patologías graves subyacentes: epitrocLEAR, umbilical, supraclavicular y prelaríngeo.

Algunas adenopatías específicas a tener en cuenta son: la adenopatía de Delfos (por el oráculo griego) en la línea media pre-laríngea que puede ser un signo de cáncer de tiroides, metástasis de cáncer de cuello o enfermedad inflamatoria tiroidea, y se asocia con alta mortalidad; el ganglio de la Hermana María José, de localización periumbilical, relacionado con carcinomas pélvicos e intraabdominales, también de mal pronóstico; y el ganglio de Virchow (supraclavicular izquierdo) que en 87% de los casos representa una metástasis de un tumor supradiafragmático izquierdo (mama, pulmón) o intraabdominal, en cambio, las adenopatías supraclaviculares dere-

Tabla 2. | **Causas poco comunes de la linfadenopatía (SHAK)⁶**

S arcoidosis
S ilicosis / beriliosis
S torage (deposito): <i>Gaucher, Niemann-Pick, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tangier</i>
H ipertiroidismo
H istiocitosis X
H ipertrigliceridemia grave
A ngiofolicular hiperplasia (enfermedad de <i>Castleman</i>)
A ngioimmunoblastica
K awasaki
K ikuchi
K imura

Características de la adenopatía

Las características importantes para describir de una adenopatía son: la ubicación, el tamaño, el número, la dureza y el dolor al tacto.

Las adenopatías adheridas a planos profundos, que no permiten la movilización, sugieren la invasión maligna de estructuras adyacentes. Las adenopatías duras, con consistencia de "roca" están relacionadas con la fibrosis provocada por un tumor. En cambio, las adenopatía pequeñas y múltiples descritas como "perdigones" bajo la piel, generalmente inguinales, no tienen un sin significado patológico claro.

Con respecto al tamaño se debe indicar el producto del ancho máximo por el alto máximo en cm² (ej: una adenopatía de 2.5 cm x 3 cm se debe describir de 7.5 cm²) pues esta es la

Tabla 3. I

Grupo de los ganglios linfáticos	Sitios
Preauricular	Conjuntiva, cuero cabelludo región temporal, canal auditivo anterior.
Posterior auricular	Región parietal y temporal del cuero cabelludo.
Parótida	Frente, región media de la cara, cuero cabelludo temporal, canal auditivo externo, oído medio, glándulas parótidas, encías.
Cervical-superficial	Glándula parótida, laringe inferior, conducto auditivo.
Cervical	Laringe, tiroides, boca, esófago, senos paranasales, amígdalas, adenoides, región posterior del cuero cabelludo, cuello, nariz.
Occipital	Región posterior del cuero cabelludo.
Submandibular	nariz, labios, lengua, mejillas, glándulas submandibulares, mucosa bucal.
Submentoniana	Piso de la boca, labio inferior.
Supraclavicular izquierdo (Virchow)	Hemitórax izquierdo y abdomen.
Supraclavicular derecho	Hemitórax derecho.
Axilar	Parte inferior del cuello, extremidades superiores, tórax lateral, pared torácica.
Deltopectoral	Extremidad superior.
EpitrocLEAR	Extremidad superior por debajo del codo.
Inguinal	Extremidad inferior, región genital, glúteos, pared abdominal debajo del ombligo.
Poplíteo	Extremidad inferior por debajo de la rodilla.

Tomado de Henry M, Kamat D. Integrating basic science into clinical teaching initiative series: approach to lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50(8):685.

chas se asocian a lesiones supradiafragmáticas derechas.

¿Cuándo es patológico un ganglio desde el punto de vista clínico?

El término *Likelihood Ratio* (LR) se refiere a la probabilidad (expresada como un cociente), de que un paciente con un hallazgo específico tenga una enfermedad determinada, en comparación con un paciente sin dicho hallazgo.

Los diferentes estudios definen "enfermedad grave" como aquella que requiere algún tipo de tratamiento que impacte el pronóstico del pa-

ciente incluyendo, especialemtne, las de origen maligno y granulomatoso. A continuación, se describirán los hallazgos con mayor capacidad de discriminar entre la presencia y ausencia de enfermedad grave.

Los hallazgos con mayor asociación con enfermedad grave son: el prurito generalizado (LR = 4.9), los ganglios fijos (LR = 10.9), el tamaño mayor de 9 cm² (LR = 8,4), la pérdida de peso significativa (LR = 3,4), la consistencia dura (LR = 3,2), las adenopatías supraclaviculares (LR = 3,2), y la edad de mayor a 40 (LR=2,4). En cambio, los hallazgos que reducen la probabilidad de causa grave son: la edad menor de 40 años (LR = 0,4), el

tamaño de menos de 4 cm² (LR = 0,4) y el dolor a la palpación (LR = 0,4) y la presencia de faringitis (LR = 0,2).

La presencia de exantema, fiebre, hepatoesplenomegalia o ubicación no específica de la adenopatía tienen poco valor discriminatorio (todos con LR muy próximos al 1).

La presencia de adenopatías generalizadas tampoco es útil para la diferenciación porque se encuentra con la misma frecuencia en los trastornos benignos (ej. mononucleosis infecciosa) que en los trastornos graves (ej. linfoma).

Con estos elementos, se creó un puntaje conocido como *Lymph Node Score*, para predecir la probabilidad de malignidad (tabla 4). Este puntaje fue validado en una cohorte de 160 pacientes encontrando una sensibilidad 95.7% y una especificidad de 89.2%. Un puntaje -3 o menos prácticamente descarta enfermedad grave (LR = 0,04), entre -2 y -1 está en contra de una causa grave (LR = 0,1), entre 5 y 6 está a favor de un trastorno grave (LR = 5,1), y 7 o más es prácticamente diagnóstico de enfermedad grave (LR = 21,9); Las puntuaciones de 0 a 4 se consideran indeterminadas.

Caracterización imagenológica de la adenopatía

Hasta ahora se ha discutido la importancia de la clínica en el estudio de las adenopatías, sin embargo, las ayudas imagenológicas también aportan información valiosa. La ultrasonografía es útil para el estudio de las adenopatías periféricas mientras que la tomografía y la resonancia magnética permiten el estudio de las torácicas y abdominopélvicas.

Se describen en la tabla 5 se resumen las características imagenológicas que ayudan a distinguir entre adenopatías benignas y malignas.

Tabla 4. | **Lymph Node score.**

Hallazgo	Puntos
Edad > 40 años	+5
Sensibilidad a la palpación	-5
Tamaño de los ganglios	
<1 cm ²	0
1 - 3.99 cm ²	+4
4 - 8.99 cm ²	+8
≥9 cm ²	+12
Prurito generalizado	+4
Supraclavicular	+3
Adenopatía dura	+2
Factor de corrección	-6 †

† Factor de corrección aplicable siempre para el cálculo del puntaje.

¿Cuáles adenopatías se deben estudiar con biopsia?

Existen varios enfoques propuestos para definir a qué ganglio se le debe hacer biopsia. La historia clínica, el examen físico, los paraclínicos básicos, los estudios de imagen y el Lymph Node Score son de gran utilidad para definir que adenopatía requiere estudio. En general, si no se tiene alguno de los factores de riesgo propuestos anteriormente se puede considerar observación durante 3-4 semanas y repetir la ultrasonografía y el examen físico, en caso de crecimiento o cambio de las características, se debe considerar realizar biopsia.

Si hay varias cadenas ganglionares afectadas se debe realizar la biopsia del ganglio de características más sospechosas; si todos son muy similares, se prefieren los cervicales seguidos por los axilares y por último los inguinales.

Existen tres técnicas para la biopsia: aspiración con aguja fina, aspiración con aguja gruesa y escisional. En los casos sin etiología clara, en espe-

Figura 1. | Probabilidad de enfermedad seria de una adenopatía

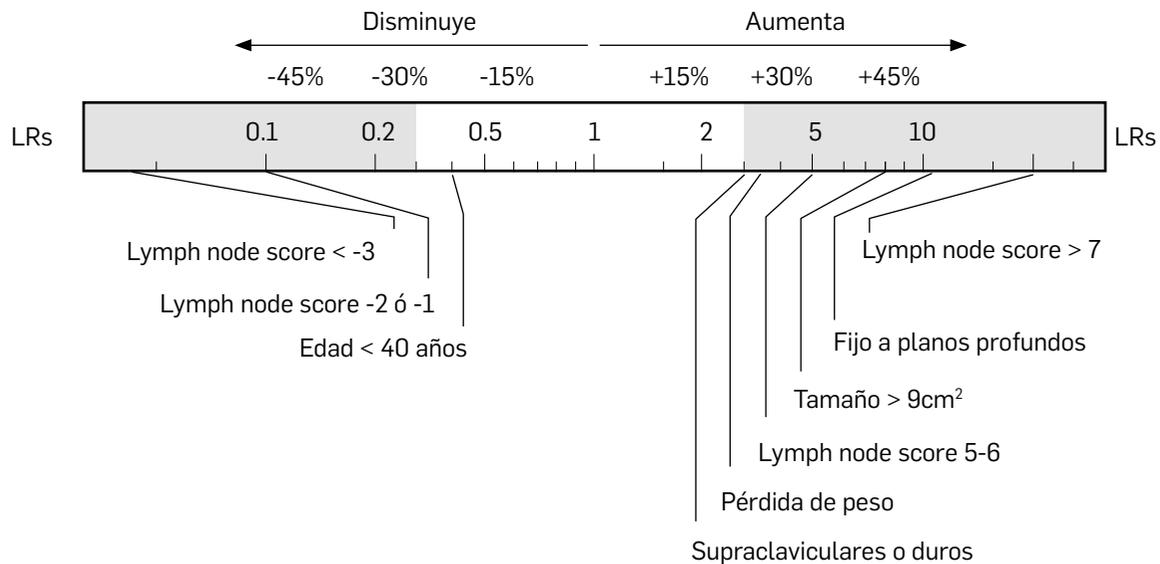


Tabla 5. | Criterios ecográficos de linfadenopatía benigna vs neoplásica

	Forma	Borde	L / s * Ratio	Ecogenicidad	Hilio	RI **	PI ***	Flujo sanguíneo
Benignos	Ovoide	Varios	Alta > 2	Isoecoicos	Presente-Normal	Bajo < 0,8	< 1,5	Hiliar
Neoplásicos	Redondo	Definido †	Bajo < 2	Hipoecoicos	Ausente	Alto > 0,8	> 1,5	Periférica o misceláneo

* Eje longitudinal/eje corto (L / S); ** Índice de resistencia (IR); *** Índice de pulsatilidad (PI);

† En los ganglios linfáticos enmarañados, la frontera no está marcada.

cial si existe la posibilidad de linfoma, se requiere la biopsia escisional, pues se requiere observar la arquitectura completa del ganglio linfático para definir la zona donde se encuentra la proliferación monoclonal, además de realizar marcadores genéticos y de inmunohistoquímica, para poder clasificar el tipo de linfoma. En cambio, cuando existe una neoplasia ya diagnosticada, y lo que se desea es saber si una adenopatía corresponde a una metástasis, la biopsia por aspiración con aguja fina puede ser suficiente.

El resultado de la biopsia puede ser "adenopatía reactiva" que es una proliferación no neoplásica, policlonal, debida a un estímulo antigénico. Existen 5 patrones de reactividad benigna:

- *Hiperplasia folicular*: El patrón histopatológico es un aumento en el tamaño y número de las células B en el centro germinal. Se ve en las infecciones, trastornos autoinmunes y las reacciones no específicas.
- *Hiperplasia paracortical*: El patrón es la extensión de las células T en la región paracortical. Se ve en infecciones virales, enfermedades de la piel, reacciones a fármacos y reacciones no específicas.
- *Hiperplasia sinusoidal*: El patrón histopatológico incluye la expansión de las células histiocitos de la médula y los senos corticales. Se ve en los ganglios linfáticos de drenaje de

las extremidades debido a lesiones inflamatorias y tumores malignos.

- *Inflamación granulomatosa*: La característica patológica es la formación de granuloma histiocítico. Se observa principalmente en la tuberculosis y la sarcoidosis.
- *Linfadenitis aguda*: Se encuentra infiltración de polimorfonucleares (PMN) y pocas células linfoides en un fondo necrótico. Generalmente se observa en los ganglios linfáticos de los tejidos afectados por infecciones bacterianas.

Además existen algunos patrones histológicos característicos:

- Precusores grandes de linaje B transformados rodeados por algunas células plasmáticas con citoplasma basófilo: se encuentran en la infección por el virus de Epstein-Barr, pueden confundirse con la enfermedad de Hodgkin en la cual se ven las células de Reed Stenberg.
- Los hallazgos histológicos de citomegalovirus son similares a las del virus de Epstein-Barr, pero con inclusiones intranucleares eosinófilas.
- *Mycobacterium Tuberculosis* produce una inflamación granulomatosa crónica con cé-

lulas de Langerhans gigantes, necrosis caseificante y calcificación.

- Microabscesos satélites, rodeados por una inflamación granulomatosa, son los hallazgos distintivos de la enfermedad por arañazo de gato.
- Granuloma epiteliode no necrotizante es una característica de la sarcoidosis.

Conclusiones

Las adenopatías son una manifestación de un proceso patológico subyacente que puede o no ser grave. La historia clínica y examen físico completo, acompañados de ayudas diagnósticas seleccionadas son de gran utilidad para definir que pacientes requieren estudios más profundos y quienes requieren solo vigilancia.

Se debe recordar el principio de *Ockham* que indica que las explicaciones nunca deben multiplicar las causas sin necesidad (*"Pluralitas non est ponenda sine necessitate"*) por lo que si un paciente se presenta con una constelación de manifestaciones lo más probable es que todas sean explicadas por una etiología única, aunque esto no se aplica a pacientes inmunocomprometidos.

Lecturas recomendadas

1. Motyckova, G. & Steensma, D. P. Why does my patient have lymphadenopathy or splenomegaly? *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 26, 395–408, ix (2012).
2. Chau, I. *et al.* Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br. J. Cancer* 88, 354–361 (2003).
3. Richner, S. & Laifer, G. Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults. *Swiss Med. Wkly* 140, 98–104 (2010).
4. Mohseni, S. *et al.* Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iran. J. Med. Sci.* 39, 158–170 (2014).
5. Habermann, T. M. & Steensma, D. P. Lymphadenopathy. *Mayo Clin. Proc.* 75, 723–732 (2000).
6. Bazemore, A. W. & Smucker, D. R. Lymphadenopathy and malignancy. *Am. Fam. Physician* 66, 2103–2110 (2002).
7. Yonova, D. Pruritus in certain internal diseases. *Hippokratia* 11, 67–71 (2007).
8. Lichtman, M., Spivak, J., Boxer, L., Shattil, S. & Henderson, E. in *Hematology* 95–105 (2000).
9. Hurt, C. & Tammaro, D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am. J. Med.* 120, 911.e1–911.e8 (2007).
10. Horwitz, C. A., Henle, W. & Henle, G. Diagnostic aspects of the cytomegalovirus mononucleosis syndrome in previously healthy persons. *Postgrad. Med.* 66, 153–158 (1979).
11. McGee, S. in *Evidence-Based Physical Diagnosis* 215–226 (Elsevier, 2012).
12. Gerber, M. A. & Shulman, S. T. Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. *Clin. Microbiol. Rev.* 17, 571–580 (2004).
13. Kardaun, S. H. *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br. J. Dermatol.* 156, 609–611 (2007).
14. Peyriere, H. *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br. J. Dermatol.* 155, 422–428 (2006).
15. Henry, M. & Kamat, D. Integrating Basic Science Into Clinical Teaching Initiative Series: Approach to Lymphadenopathy. *Clin. Pediatr.* 50, 683–687 (2011).
16. Olsen, K. D., DeSanto, L. W. & Pearson, B. W. Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope* 97, 1033–1037 (1987).
17. Tan, Z. *et al.* The significance of Delphian lymph node in papillary thyroid cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1111/ajco.12480
18. Gupta, R. K., Naran, S., Lallu, S. & Fauck, R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology* 14, 201–207 (2003).
19. Tokuda, Y., Kishaba, Y., Kato, J. & Nakazato, N. Assessing the validity of a model to identify patients for lymph node biopsy. *Medicine* 82, 414–418 (2003).
20. Vassilakopoulos, T. P. & Pangalis, G. A. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine* 79, 338–347 (2000).
21. Pangalis, G. A., Vassilakopoulos, T. P., Boussiotis, V. A. & Fessas, P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin. Oncol.* 20, 570–582 (1993).
22. Ahuja, A. T. & Ying, M. Sonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes. *American Journal of Roentgenology* 184, 1691–1699 (2005).
23. Chang, D. B. *et al.* Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color Doppler sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 162, 965–968 (1994).
24. Baron, B. W. & Baron, J. M. The diagnostic value of biopsy of small peripheral lymph nodes in patients with suspected lymphoma. *Am. J. Hematol.* 87, 228–230 (2012).
25. Tilly, H. *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 23 Suppl 7, vii78–82 (2012).
26. Stevens, A., Lowe, J. & Scott, I. in *Core Pathology* 307–330 (2009).
27. Lamps, L. W. & Scott, M. A. Cat-scratch disease: historic, clinical, and pathologic perspectives. *Am. J. Clin. Pathol.* 121 Suppl, S71–80 (2004).

Escenarios en trombosis venosa

José Albeiro Ramírez

Residente Medicina Interna, Universidad de Antioquia

El tromboembolismo venoso es un problema mayor para el sistema de salud, corresponde aproximadamente al 1% de las hospitalizaciones y es la tercera enfermedad vascular en frecuencia después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Es una importante causa de morbilidad y mortalidad, no solo por el mismo tromboembolismo, sino también por el tratamiento que conlleva riesgos considerables; aunque la mayoría de los casos corresponden a trombosis de miembros inferiores, otros sitios también se pueden afectar y tiene sus propios riesgos y consecuencias que se deben conocer para realizar un manejo adecuado. En éste capítulo se realizará una breve revisión acerca de algunos de algunos de los escenarios importantes en trombosis venosa, diferentes a la trombosis venosa profunda proximal.

Trombosis venosa superficial

La incidencia de trombosis venosa superficial en la población general es del 0.64%. La vena safena mayor se compromete en el 50-60% de los casos, la safena menor 1-15% y las tributarias el 30-40%, las venas superficiales en otros territorios se afectan con menor frecuencia y usualmente el curso es autolimitado. Cabe señalar que en los

pacientes hospitalizados las venas de los miembros superiores se afectan con una frecuencia del 25-35% por el uso de catéteres.

Tradicionalmente se ha considerado una condición benigna, pero se ha demostrado que estos pacientes tienen una incidencia 4 a 6 veces mayor de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar; y en los estudios prospectivos aproximadamente 10.6% de los pacientes desarrollan alguna complicación (extensión dentro del sistema superficial, TVP, embolismo pulmonar).

El principal factor de riesgo para trombosis venosa superficial en miembros inferiores es la presencia de venas varicosas que se presenta en 80-90% de los casos, otros factores de riesgo en general son similares que en los casos de trombosis profunda como lo son la edad avanzada, obesidad, cáncer activo, enfermedad tromboembólica previa, embarazo, anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal, cirugía reciente, enfermedades autoinmunes (particularmente síndrome de Behcet y tromboangeitis obliterante). Éstos también son factores asociados con las complicaciones tromboembólicas, junto con la extensión del compromiso trombótico, el compromiso de venas perforantes y la cercanía a la

unión safeno-femoral (especialmente <3cm, que constituye un equivalente de TVP)

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la clínica, que tiene las limitaciones de no determinar la real extensión de la trombosis, ni evaluar el riesgo o el compromiso del sistema venoso profundo, por lo que algunos expertos consideran que es mandatorio la realización de una ecografía doppler para confirmar el hallazgo y evaluar la anatomía, especialmente en miembros inferiores, ya que existen estudios observacionales que demuestran la presencia concomitante de TVP hasta en el 23% de los casos. El dímero D no tiene lugar actualmente en el proceso diagnóstico de la trombosis superficial.

En cuanto al tratamiento de éstos pacientes, los estudios realizados hasta el momento tienen una amplia variabilidad metodológica, con diferentes manejos en cada caso que impiden realizar estimados absolutos, por lo que existe poca evidencia de calidad en cuanto al manejo. Además, los pacientes con más alto riesgo de complicaciones, como son los que tienen trombosis de la safena mayor <3cm de distancia de la unión safeno-femoral y los pacientes con cáncer, han sido excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos, por lo que no existen adecuados datos acerca del manejo. En la tabla 1 se resumen las estrategias terapéuticas según los distintos escenarios. Consideraciones pun-

tuales del tratamiento: 1) en pacientes con cáncer se debe dar anticoagulación indefinida con heparinas de bajo peso molecular; 2) la cirugía no está indicada en el manejo de la trombosis venosa superficial, si bien se ha sugerido para trombosis superficial de miembros inferiores recurrente o refractaria, no hay datos sólidos al respecto; 3) no hay evidencia de que las medias de compresión mejoren los resultados.

En los pacientes con trombosis venosa superficial de miembros superiores el principal factor asociado es el uso de catéteres; la principal medida terapéutica es retirar el acceso y el uso de antiinflamatorios locales o sistémicos para control de los síntomas. En pacientes con compromiso de la vena cefálica o basilica proximal a sistema venoso profundo o en quienes no mejoren con las medidas sintomáticas, algunos expertos recomiendan uso de manejo antitrombótico como en los casos de compromiso de extremidades inferiores, aunque esto no está estudiado y el medicamento, las dosis y el tiempo no se han definido.

La afección de otros sitios (tórax, mama, pene) solo requiere uso de medidas sintomáticas ya que hay resolución espontánea en 6 a 8 semanas y no hay riesgo de embolismo.

En general no hay indicación de estudiar trombofilias hereditarias o adquiridas en los pacientes con trombosis venosa superficial.

Tabla 1. | **Tratamiento de la trombosis venosa superficial**

Escenario	Tratamiento
Trombo a <3cm de la unión safenofemoral	Anticoagulación terapéutica como TVP Warfarina o nuevo anticoagulante por 3 meses
Trombo con una longitud >4-5cm y a >3cm de la unión safenofemoral	Fondaparinux 2.5mg día por 45 días o dosis terapéuticas o intermedias de HBPM por 4 a 6 semanas
Trombo con una longitud <4-5 y a >3cm de la unión safenoemoral	AINES orales o tópicos por 8 a 12 días

TVP: trombosis venosa profunda, HBPM: heparina de bajo peso molecular, AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

Trombosis venosa profunda distal (TVPD)

Este es particularmente un escenario en el que existe muy poca información y la mayoría proviene de estudios observacionales y de diseños metodológicos dudosos; se estima que en general constituye aproximadamente el 30 al 50% de los casos de trombosis de miembros inferiores, aunque en el ambiente hospitalario solo corresponde al 20%. Los datos acerca de la historia natural son muy variables y en muchos casos no permiten evaluar adecuadamente los resultados ya que los escenarios en los cuales se diagnóstica la TVPD son diversos y los datos usualmente son combinados (ej; paciente asintomático hospitalizado, paciente con sospecha de trombosis venosa profunda, paciente con embolismo pulmonar en busca del origen), algunos estudios estiman que sin tratamiento la extensión a nivel proximal varía entre el 1 al 9%, el riesgo de embolismo pulmonar entre el 0 al 5.8% y el de síndrome postromboflebitico es del 11% a 5 años.

En cuanto al diagnóstico se deben tener en cuenta que el dímero D y la ecografía doppler tienen menor sensibilidad para la detección de trombosis profunda a nivel distal, e incluso ésta tiene una sensibilidad de solo el 50 al 75%, por lo que estos factores también afectan los resultados en la historia natural de la enfermedad, existiendo varios casos de TVPD no diagnosticados y no seguidos.

En los pacientes que son tratados de forma inicial y se suspende la anticoagulación la recurrencia del evento es de aproximadamente el 2.7% y la tasa de embolismo pulmonar es aproximadamente del 0.9%; los principales factores asociados con recurrencia son edad >50 años, sexo masculino y evento inicial no provocado. Pero hasta el momento no existe evidencia contundente de que el tratamiento reduzca la

extensión de la enfermedad, las complicaciones tromboembólicas, ni la mortalidad. Aunque una de las principales explicaciones probablemente se encuentra en la inclusión de pacientes de bajo riesgo en los estudios y el diseño de los mismos, por lo que se considera que solo los pacientes con factores de riesgo para progresión y complicaciones se anticoagulen.

El tratamiento de estos pacientes depende de la extrapolación de datos de trombosis venosa profunda proximal y de opiniones de expertos. La anticoagulación debe considerarse en ciertas condiciones clínicas (tabla 2). No se ha definido el tiempo de tratamiento con anticoagulantes y no existe ningún estudio que nos lo aclare; por recomendación de expertos, usualmente los pacientes se anticoagulan por 3 meses, y en casos donde el factor causante sea transitorio o modificable (ej; cirugía, uso de anticonceptivos) se podría anticoagular por 6 semanas. Tampoco existen datos acerca de cuál es la mejor estrategia de anticoagulación, pero en general se puede usar un nuevo anticoagulante o warfarina, y en los casos asociados a cáncer heparinas de bajo peso molecular.

Tabla 2. | **Condiciones que favorecen la anticoagulación en trombosis venosa profunda distal**

Eventos tromboembólicos venosos previos
Evento idiopático
Evento secundario a inmovilización
Evento que ocurre durante el embarazo o el puerperio
Trombosis involucrando más de una vena en la pierna o que sea extenso >5cm
Trombosis distal en ambas piernas
Cáncer activo o quimioterapia
Presencia de enfermedades predisponentes (ej; enfermedad inflamatoria intestinal)
Trombofilias conocidas
Dímero D positivo

En los pacientes que no se anticoagulan de forma inicial se recomienda realizar seguimiento ecográfico a las 2 semanas y si presenta extensión de la trombosis dentro del sistema venoso distal o hacia el sistema venoso proximal se recomienda iniciar anticoagulación. Es importante anotar que en caso de compromiso aislado de las venas musculares (soleos o gastrocnemios) no se requiere uso de anticoagulación por su bajo riesgo de complicaciones.

Trombosis venosa profunda de miembros superiores

Representa el 11% del total de trombosis venosas profundas y se clasifica en primaria o secundaria (tabla 3).

Las complicaciones que puede provocar son las siguientes:

- Síndrome post-trombótico 7 a 46% dependiendo de criterios y población utilizados, especialmente en trombosis axilar y subclavia.
- Embolismo pulmonar 3-12% especialmente en casos secundarios
- Trombosis recurrente del 4-8% a dos años

En cuanto al diagnóstico se hace de forma similar al de la TVP de miembros inferiores, dependiendo del nivel del riesgo (tabla 4), usando dímero D para los casos de probabilidad clínica baja e intermedia, y técnicas de imagen en los casos de alta probabilidad. Tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Tabla 3. | **Clasificación etiológica de la trombosis venosa profunda de miembros superiores.**

<p>Primaria 1/3 de los casos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del opérculo torácico • Esfuerzo (Síndrome de Paget-Schroetter) • Espontánea 	<p>Factores de riesgo</p> <p>Joven</p> <p>Hombre atlético</p> <p>Actividad recurrente del miembro superior</p> <p>Anormalidades anatómicas del opérculo torácico (congénitas y adquiridas)</p> <p>Trombofilias (Factor V Leyden; mutación del gen de la protrombina G20210A; deficiencia de proteína S, C, y antitrombina)</p>
<p>Secundaria 2/3 de los casos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asociada a catéteres (hemodiálisis, quimioterapia, marcapasos) constituye 45-55% de los casos • Cáncer • Trastornos de coagulación • Cirugía del miembro superior/inmovilización • Síndrome de hiperestimulación ovárica • Anticonceptivos orales • Embarazo 	<p>Factores de riesgo relacionados con el catéter</p> <p>Inserción por el lado izquierdo</p> <p>Más de un intento de inserción</p> <p>Punta del cateter cercana a la unión atriocava</p> <p>Material (polietileno y polivinilcloruro > silicona y poliuretano)</p> <p>Número de lúmenes (triple lumen > doble lumen)</p> <p>Cateterización previa en el mismo sitio</p> <p>Tiempo prolongado de permanencia (>2 semanas)</p> <p>Infección del catéter</p> <p>Factores relacionados con cáncer</p> <p>Hipercoagulabilidad, compresión venosa, invasión vascular, catéter central, radioterapia, quimioterapia</p> <p>Cáncer de ovario, adenocarcinoma de pulmón, cáncer metastásico, trombosis previa</p>

- Un dímero D negativo aunque descarta causas trombóticas de obstrucción, no descarta otras causas mecánicas como compresión por tumores o anomalías anatómicas.
- La ecografía Doppler es el examen de elección para la confirmación, aunque puede tener una visualización limitada en trombos murales no totalmente obstructivos y en trombos en subclavia proximal, aunque en estos casos el flujo Doppler puede sugerir el diagnóstico.
- Venografía solo en casos de alta sospecha y estudios equívocos.
- Otras opciones menos invasivas pueden ser la angiografía por TC (tomografía computarizada) o por RMN (resonancia magnética nuclear) que pueden reemplazar la venografía y dar información de la anatomía torácica.

Tabla 4. | **Puntaje de probabilidad clínica de trombosis venosa profunda de miembro superior**

Característica	Puntaje
Catéter intravenoso	1
Dolor localizado	1
Edema con fóvea unilateral	1
Otro diagnóstico probable	-1

0 puntos: baja probabilidad (tasa de trombosis 13%)
1 punto: probabilidad intermedia (tasa de trombosis 38%)
≥ 2 puntos: alta probabilidad (tasa de trombosis 69%)

En el estudio de un caso primario se debe tener en cuenta los siguientes puntos:

- Siempre evaluar anomalías anatómicas, la mayoría de las veces son asintomáticas previo a la trombosis, el primer estudio es una radiografía de tórax para evaluar la anatomía ósea. Si no hay compromiso óseo

y el caso es de un paciente joven, atlético, con actividad física frecuente se puede determinar que la anomalía anatómica es resultado de alteraciones musculares y en éstos casos se evaluará con una exploración quirúrgica para descompresión. Si no es un caso típico se podría evaluar la anatomía con una TC o RMN.

- Si no hay evidencia de anomalías anatómicas y no hay otros factores de riesgo se debe sospechar malignidad oculta y en segunda instancia una trombofilia de base, aunque por los datos que existen actualmente no hay una recomendación específica acerca de la realización de una búsqueda de estas enfermedades. Usualmente las imágenes tomadas de forma inicial (TC o RMN si se realizan) nos ayudan a evaluar la presencia de cáncer, además de realizar los respectivos tamizajes según las poblaciones de riesgo. Actualmente no hay una recomendación para el estudio de trombofilias hereditarias y en la mayoría de los casos no van a cambiar el manejo.

Las tablas 5 y 6 resumen las recomendaciones acerca del tratamiento de la trombosis profunda de miembro superior, según su clasificación etiológica.

Trombosis en sitios inusuales

Trombosis venosa cerebral: Constituye el 0.5% de los accidentes cerebrales, la edad media de presentación son los 40 años y el 75% de los afectados son mujeres. La mortalidad general es del 9% y los factores de riesgo son diversos (tabla 7), encontrándose al menos uno en el 85% de los casos solo por la historia clínica.

Tabla 5. | **Tratamiento de la trombosis primaria de miembro superior**

Anticoagulación	<p>Anticoagulación por mínimo 3 meses</p> <p>En pacientes con síntomas leves, síntomas de más de dos semanas o que son intermitentes es la terapia de primer elección</p> <p>El uso de anticoagulantes es similar a la TVP de miembros inferiores.</p> <p>Inicialmente anticoagular con HBPM, HNF (alto riesgo de sangrado, enfermedad renal crónica y en caso que requiera trombolisis) o fondaparinux dependiendo del paciente y continuar con anticoagulantes orales, con el que se tiene experiencia es con warfarina, no se han evaluado los NOAC en este escenario, aunque no hay contraindicaciones para su uso.</p>
Trombolisis	<p>En caso de inicio agudo de trombosis axilo-subclavia de menos de dos semanas de evolución y síntomas moderados a graves realizar trombolisis, se prefiere realizarla guiada por catéter ya que tiene mayor efectividad en restaurar la permeabilidad del vaso.</p>
Cirugía	<p>En pacientes con anomalías anatómicas que causan compresión venosa se recomienda corrección quirúrgica con venoplastia (el tipo de corrección depende de la anomalía).</p> <p>En pacientes que no se ha encontrado una anomalía anatómica en estudios previos y no se ha encontrado una causa secundaria, algunos recomiendan retirar la primera costilla torácica.</p> <p>El beneficio es independiente del tiempo de evolución</p>

Tabla 6. | **Tratamiento de la trombosis secundaria de miembro superior**

Anticoagulación	<p>La anticoagulación inicial se realiza con HBPM o HNF dependiendo del perfil del paciente y se continua con anticoagulantes orales. Existe experiencia con warfarina no así con NOAC.</p> <p>El tiempo de anticoagulación depende del factor, en caso de cateter se da anticoagulación mientras se tenga el cateter en el lugar y sis se retira por 3 meses</p> <p>En cáncer se anticoagula con HBPM completas por un mes y después reducir el 75% por al menos 3 a 6 meses, aunque se da por tiempo extendido dependiendo del cáncer, su estado de remisión y el tratamiento.</p>
Trombolisis	Igual manejo que en el escenario previo
Manejo del catéter	<p>No es necesario retirar el catéter si éste es funcional y se requiere para el manejo</p> <p>Se retira en los siguientes casos: infección asociada, no funcionante, imposibilidad para anticoagular, manifestaciones persistentes a pesar de anticoagulación</p> <p>Se prefiere anticoagular por 5 días antes de retirar el catéter aunque la evidencia es débil</p>

HBPM: Heparina de bajo peso molecular, HNF: Heparina no fraccionada, NOAC: Nuevo anticoagulante oral

El estudio de elección para el diagnóstico es la angiografía por resonancia magnética, en su defecto puede usarse la angiografía por tomografía computarizada, y la angiografía por susstracción digital solo en casos de resultados no concluyentes. El uso de dímero D está indicado en los pacientes que no tienen una alta probabilidad de enfermedad un resultado <500mcg/

dl descarta la presencia de enfermedad, sin requerimiento de usar imágenes avanzadas.

En caso de no encontrar un factor claramente relacionado con el desarrollo de la enfermedad se deben hacer estudios para trombofilias, con énfasis en los siguientes:

Tabla 7. | Factores de riesgo para trombosis venosa cerebral

Cáncer
Cirugía
Traumatismo craneoencefálico
Punción lumbar
Meningitis
Otitis, mastoiditis, sinusitis
Anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal
Medicamentos (danazol, andrógenos, litio, vitamina A, inmunoglobulina intravenosa)
Éxtasis
Embarazo/puerperio
Factor V de Leiden
Deficiencia de proteína C, S, antitrombina
Síndrome antifosfolípido
Hiperhomocisteinemia
Enfermedad del tejido conectivo
Síndrome mieloproliferativos
Leucemia
Hemoglobinuria paroxística nocturna

- Deficiencia de antitrombina
- Deficiencia de proteínas S
- Deficiencia de proteína C
- Factor V Leiden
- Mutación del gen de la protrombina G20210A
- Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti beta-2-glicoproteína I
- Hemoglobinuria paroxística nocturna en caso de anemia hemolítica, deficiencia de hierro no explicada o pancitopenia

El manejo de los pacientes se resume en la tabla 8.

Trombosis esplácnica: se encuentran incluidas la trombosis venosa portal, trombosis venosa mesentérica (TVM), trombosis venosa esplénica (TVE) y el síndrome de Budd-Chiari (SBC). Los principales factores de riesgo para su desarrollo se encuentran en la tabla 9.

Tabla 8. | Tratamiento de la trombosis venosa cerebral

Terapia	Consideraciones
Anticoagulación en el periodo agudo	Iniciar HBPM o HNF por los primeros 7 a 14 días hasta que el paciente se estabilice
Anticoagulación definitiva	Se debe continuar con un anticoagulante oral, con warfarina existe mayor experiencia y no existen estudios con NOAC (aunque esto no indica que no se pueda usar) <ul style="list-style-type: none"> • Primer episodios provocado por 3 a 6 meses • Primer episodios no provocado por 6 a 12 meses y en los que tiene una trombofilia leve • Pacientes con episodios recurrente, trombofilia grave se anticoagulan de forma indefinida
Trombolisis	En casos en que el paciente tenga deterioro de su estado neurológico y se descarte que sea por hemorragia o herniación. El método si sistémico o guiado por catéter no ha sido estudiado, depende de la experiencia de cada centro y las comorbilidades del paciente
Hemicraniectomía	En caso de deterioro del estado neurológico con evidencia de efecto de masa por edema o hemorragia intracerebral importante

HBPM: Heparina de bajo peso molecular, HNF: Heparina no fraccionada, NOAC: Nuevo anticoagulante oral. Trombofilia leve: heterocigotos para factor V Leiden, heterocigoto para mutación gen de protrombina G20210A. Trombofilia grave: deficiencia de proteína C, S, antitrombina, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, homocigoto para factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina G20210A o heterocigoto combinado

Tabla 9. | **Factores de riesgo para trombosis esplácnica**

Trastornos abdominales e intervenciones

- Agudos: Pancreatitis, peritonitis, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, hidatidosis, esplenectomía, cirugía abdominal general, escleroterapia para varices esofágicas, trauma abdominal (principalmente para trombosis venosa portal y TVM)
- Crónico: Cirrosis, cáncer abdominal, hipertensión portal (principalmente para trombosis venosa portal y TVM)

Trastornos mieloproliferativos (especialmente en SBC en el 50% de los casos se encuentra)

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Trastornos trombofílicos hereditarios (deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina G20210A)

Síndrome antifosfolípido

Anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal (principalmente para SBC)

Enfermedades autoinmunes (enfermedad de Behcet)

Marcadores biológicos en trastornos subclínicos (mutación JAK2V617)

La edad media de presentación en general son los 53 años con 58-62% correspondiendo al sexo femenino, aunque en el SBC usualmente la edad de presentación es menor y predomina en mujeres.

En cuanto al diagnóstico los estudios de elección son la tomografía computarizada o la resonancia magnética que tienen alta precisión diagnóstica e incluso ayudan a descubrir la etiología en muchos casos; la ecografía doppler es útil en la trombosis portal y el SBC teniendo una sensibilidad del 90% y valor predictivo negativo del 98%, no es útil en la trombosis mesentérica.

La recurrencia general es aproximadamente del 24% a 10 años y en cuanto a la supervivencia, para el SBC a un año es aproximadamente del 82% y los principales factores de mal pronóstico son encefalopatía, ascitis, prolongación de tiempo protrombina y bilirrubina elevada. Para la trombosis portal la supervivencia a un año es del 62% en general y excluyendo a los pacientes con cirrosis y cáncer es del 92%. En la TVM la mortalidad es aproximadamente del 20% y el principal factor asociado es la presencia de infarto intestinal. El manejo de estos pacientes

depende principalmente de recomendaciones de expertos y se resumen en las tablas 10 y 11.

En general siempre se debería evaluar la presencia de factores de riesgo, en un cuarto de los pacientes se presentan más de uno, y tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Realizar siempre JAK2 V617F para evaluar un posible trastorno mieloproliferativo sin no hay una causa obvia
- Evaluar la existencia de una hemoglobinuria paroxística nocturna si el JAK2V617F es negativo y especialmente si hay citopenias y/o deshidrogenasa láctica elevada
- No hay evidencia que el estudio de trombofilias hereditarias altere el manejo

Oclusión de la vena retiniana: segunda enfermedad vascular ocular en frecuencia después de la retinopatía diabética con una prevalencia entre 0.4 a 4.6% y es más frecuente en ancianos; se clasifica según el compromiso de la vena central o de sus ramas y si el compromiso es isquémico o no isquémico. Los factores de riesgo se describen en la tabla 12.

Tabla 10. | **Tratamiento de la trombosis esplácnica**

Manejo en el período agudo	
Presentación	Tratamiento
Paciente no cirrótico, sintomático con trombosis esplácnica	Considera dosis completa de HBPM, e iniciar anticoagulante oral después de 48-72 horas si no hay sangrado
Trombosis esplácnica asociada a cáncer	Dosis completas de HBPM por un mes y después reducir el 75% por al menos 3 a 6 meses
Conteo plaquetario >30000 y <50000/mm ³	Reducir la dosis de HBPM al 50% y retrasar el anticoagulante oral hasta que se recupere la trombocitopenia
Conteo plaquetario <30000	No administrar anticoagulantes
Cirrótico con trombosis portal sintomática	Considere dosis completas de HBPM después de evaluar (y tratar) la presencia de varices esofágicas, inicie warfarina una vez el paciente se encuentre estable y sin sangrado
Trombosis encontrada de forma incidental	Use el mismo tratamiento que para los pacientes sintomáticos a menos que una o más de las siguientes condiciones se identifica: trombosis no oclusiva, probablemente no reciente y limitada a un segmento venoso; no factor de riesgo permanente o no factor reciente removible (<1 mes); pronóstico de la enfermedad de base es pobre

Tabla 11. | **Manejo del periodo crónico**

Todos los pacientes con trombosis esplácnica	Al menos 3 meses de anticoagulación
Pacientes con trombosis secundaria a cirugía	Descontinuación del tratamiento en 3 a 6 meses
Paciente con trombosis portal, TVM secundaria a factor transitorio no quirúrgico	Descontinuar el tratamiento después de 6-12 meses
Pacientes con trombosis portal, TVM secundaria a factor de riesgo permanente (ej, cirrosis, enfermedad inflamatoria crónica, cáncer, trombofilia grave, neoplasia mieloproliferativa, trastornos autoinmunes)	Indefinido con evaluación periódica del riesgo de sangrado
Paciente con trombosis esplácnica no provocada	Indefinido con evaluación periódica del riesgo de sangrado
Paciente con SBC	Indefinido con evaluación periódica del riesgo de sangrado

El pronóstico depende de la agudeza visual al momento de la presentación y es mejor para el compromiso de las ramas y para las lesiones no isquémicas, usualmente el periodo de máxima recuperación son los primeros 3 meses. Como complicaciones puede producir edema macular, neovascularización del iris y la retina con desa-

rollo de hemorragia vítrea y glaucoma. El riesgo de recurrencia es del 1% anual y del 10 al 15% de presentar oclusión contralateral.

En el estudio de estos pacientes siempre se deben valorar los factores de riesgo cardiovascular y realizar los manejos según los

Tabla 12. | **Factores de riesgo para trombosis de la vena retiniana**

Edad avanzada
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Tabaquismo
Obesidad
Factor V Leiden
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Hiperhomocisteinemia
Glaucoma
Anormalidades arteriales retinianas

problemas encontrados, tienen mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio. En < de 50 años y sin factores de riesgo cardiovascular algunos expertos recomiendan la búsqueda de síndrome antifosfolípido, pero no se benefician de estudio de otras trombofilias.

Actualmente no existe evidencia de calidad suficiente para recomendar el uso de medicamentos antitrombóticos; solo estaría indicado el uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis de anticoagulación en caso de oclusión de la vena central de la retina de < de 15 días de evolución y en pacientes que tiene un trastorno hipercoagulable de base por 1 a 3 meses. El uso de aspirina no está indicado para el manejo de esta entidad, su administración depende de los factores de riesgo cardiovascular que presente el paciente.

El manejo de las complicaciones como el edema macular y la neovascularización requiere el uso de factores antiangiogénicos intraoculares, esteroides intraoculares y fotocoagulación, se realiza por parte de oftalmología.

Lecturas recomendadas

1. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E; et al. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. *Thromb Res.* 2015 Dec;136(6):1103-9.
2. Riva N, Donadini MP, Dentali F; et al. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: Risk factors and treatment. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3.
3. Gulati D, Strbian D, Sundararajan S. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke.* 2014 Feb;45(2):e16-8.
4. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):129-43.
5. Tait C, Baglin T, Watson H; et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(1):28-38.
6. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1802-9.
7. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood.* 2014 Dec 11;124(25):3685-91.
8. Crawford JD, Liem TK, Moneta GL. Management of catheter-associated upper extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016 Jul;4(3):375-9.
9. Robert-Ebadi H, Righini M. Management of distal deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2016 Nov 10;149:48-55.
10. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1175-83.
11. Ageno W. Managing unusual presentations of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Apr;39(3):304-10.
12. Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thromb Res.* 2016 Dec;148:118-124.
13. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Apr;39(3):367-78.
14. Czihal M, Hoffmann U, Kucher N. Clinical Practice: Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):861-9. *Vasc Med.* 2011 Jun;16(3):191-202.

Cáncer de primario desconocido

Elsy Cristina Sierra Vargas

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Alrededor del 10% de los pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer se presentan con síntomas secundarios a metástasis como única evidencia de la enfermedad. En muchos de estos casos el sitio del tumor primario se sospechará con base en la presentación clínica y podrá ser identificado luego de realizar algunos exámenes. Sin embargo, en un pequeño número de pacientes con metástasis la neoplasia primaria nunca se encuentra, condición que se conoce como cáncer de primario desconocido o neoplasia primaria oculta. Este diagnóstico representa un reto para médicos de atención primaria y especialistas, tiene gran impacto en la salud del paciente y alta carga económica para el sistema de salud.

En este capítulo se discutirán las generalidades y el abordaje diagnóstico de los pacientes con cáncer de primario desconocido. Los aspectos relacionados con el tratamiento están por fuera del alcance de este texto y se sugiere al lector revisar las referencias recomendadas para mayor información.

Definición

El cáncer de primario desconocido (en inglés *cancer of unknown primary* -CUP-) se define como la confirmación histológica de una metástasis para la cual el sitio anatómico del tumor que le dio origen no puede ser identificado luego de realizar un abordaje diagnóstico estándar. Aunque no hay consenso universal sobre la extensión de la evaluación diagnóstica, para la mayoría de los autores incluye: anamnesis y examen físico minuciosos, exámenes básicos de laboratorio y tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis.

La definición excluye a aquellos pacientes que durante el abordaje diagnóstico inicial se les identifica el tumor primario; por esto se sugiere que mientras se completan los estudios correspondientes, los pacientes que debutan con enfermedad metastásica sin un primario evidente tengan diagnóstico de metástasis de primario no definido o metástasis en estudio.

Es importante resaltar que, así las características radiológicas sean altamente sugestivas de metástasis, no es correcto hacer diagnóstico de CUP sin una biopsia que la demuestre. Esta aproximación difiere de la del paciente con

diagnóstico nuevo de cáncer (ejemplo: cáncer de mama), a quien en los estudios de extensión se le encuentran lesiones sospechosas de metástasis (ejemplo: lesiones óseas); en este escenario no es necesario realizar biopsia de la lesión sospechosa porque se conoce el sitio y comportamiento del tumor primario.

Fisiopatología

Los CUP son un grupo heterogéneo de tumores con un fenotipo único que los distingue de los otros cánceres. Se caracterizan por presentar diseminación temprana y agresiva, un patrón metastásico impredecible que involucra distribución atípica de las siembras y compromiso de varios órganos, y una progresión rápida de la enfermedad.

Los eventos biológicos que permiten que el tumor primario no sea detectado luego de haber producido metástasis no son claros, pero se han propuesto varias hipótesis: la rápida desaparición del tumor luego de hacer metástasis; el desarrollo de metástasis antes de que el cáncer primario sea detectable; o la inhibición relativa o absoluta del crecimiento del tumor primario, que lo hace muy pequeño para ser identificado por métodos convencionales.

Algunos autores han postulado que los pacientes con CUP tienen anomalías cromosómicas únicas que le confieren a ésta entidad un comportamiento biológico distintivo independiente del tumor primario, sin embargo, los resultados de las investigaciones no son concluyentes. La presencia de deleciones y traslocaciones en el brazo corto de los cromosomas 1 y 12 han sido identificadas en pacientes con CUP, pero también en otras neoplasias avanzadas. Se ha demostrado sobreexpresión de varios oncogenes, incluyendo c-myc, Ras, BCL-2 y p53, pero la frecuencia de estos hallazgos no parece ser diferente a la de otros tumores sólidos.

Aunque hay evidencia de que los pacientes con CUP tienen mayor expresión de factores de crecimiento vascular (como el factor de crecimiento endotelial vascular -VEGF-), no se ha encontrado diferencias en la angiogénesis, medida por la densidad de la microvasculatura, entre pacientes con CUP y metástasis hepática y pacientes con metástasis hepáticas de primario conocido.

Epidemiología

El CUP es uno de los diez cánceres más comunes en el mundo y da cuenta del 3-5% de todas las neoplasias diagnosticadas en países desarrollados. En Estados Unidos tiene una incidencia global de 4.1 por 100.000 personas-año, que aumenta dramáticamente con la edad, llegando a ser de 48 casos por 100.000 personas-año en mayores de 80 años. La edad promedio al diagnóstico es 60 años. Se describe que es más frecuente en hombres (relación hombre-mujer de 1.3 : 1), sin embargo la prevalencia por género varía con la localización de la metástasis, por ejemplo el CUP que se manifiesta como adenocarcinoma papilar peritoneal es mucho más común en mujeres. Como se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias, no se han encontrado factores de riesgo específicos que contribuyan a su patogénesis.

Más del 50% de los pacientes con CUP tiene más de un sitio de metástasis al momento del diagnóstico, y un tercio tiene compromiso de tres o más órganos. Los sitios más comunes de compromiso metastásico son hígado, pulmones, huesos y ganglios linfáticos.

A pesar de una evaluación diagnóstica exhaustiva, la neoplasia primaria permanece oculta en más del 70% de los pacientes. En quienes se realiza evaluación post-mortem, el tumor primario se encuentra en 50-80% de los casos,

los sitios más comunes son pulmón, páncreas e hígado (tabla 1).

Tabla 1. | **Sitio anatómico del tumor primario en pacientes que en vida tuvieron diagnóstico de CUP (resultados de estudios de autopsia)**

Origen	Frecuencia (%)
Pulmón	27
Páncreas	24
Hígado/vías biliares	8
Riñón/adrenales	8
Colon/recto	7
Ovario/próstata	7
Estómago	6
Vejiga/uréter	0,01
Mama	0,007
Otro	10

Modificado de: Eur J Cancer. 2007;43(14):2026-36

Enfoque diagnóstico (figura 1)

El enfoque del paciente con sospecha de CUP empieza con la confirmación histológica de la metástasis. Algunas veces será necesario que el patólogo revise la muestra de tejido y realice marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) especiales para asegurarse que no se haya pasado por alto ningún detalle. Una vez confirmada la enfermedad metastásica, el clínico deberá realizar una historia clínica completa, solicitar pruebas básicas de laboratorio, estudios tomográficos contrastados y, en casos seleccionados, algunos exámenes complementarios. A continuación, se explican los aspectos más relevantes del abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de CUP.

Histopatología

El análisis del tejido obtenido con la biopsia clásicamente sigue tres pasos. El primero es de-

finir si se trata de un tumor epitelial o no-epitelial, esto es importante porque casi todos los pacientes con CUP tienen tumores epiteliales (carcinoma), así que con frecuencia los pacientes con tumores no-epiteliales (melanoma, linfoma o sarcoma) son excluidos de los algoritmos diagnósticos de CUP. El segundo paso es precisar a cuál de las siguientes categorías pertenece el tumor epitelial: adenocarcinoma bien diferenciado o moderadamente diferenciado (60-70% de los casos), adenocarcinoma/carcinoma pobremente diferenciado (20-30%), carcinoma escamocelular (5%), o neoplasia indiferenciada (5%; la mayoría de las neoplasias indiferenciadas se logran caracterizar por IHQ en tumor neuroendocrino o tumor de células germinales). El tercer paso busca establecer la localización del tumor primario mediante un panel de anticuerpos contra citoqueratinas (tabla 2), pero cabe mencionar que la IHQ señala el tejido de origen en menos del 30% de los pacientes con CUP.

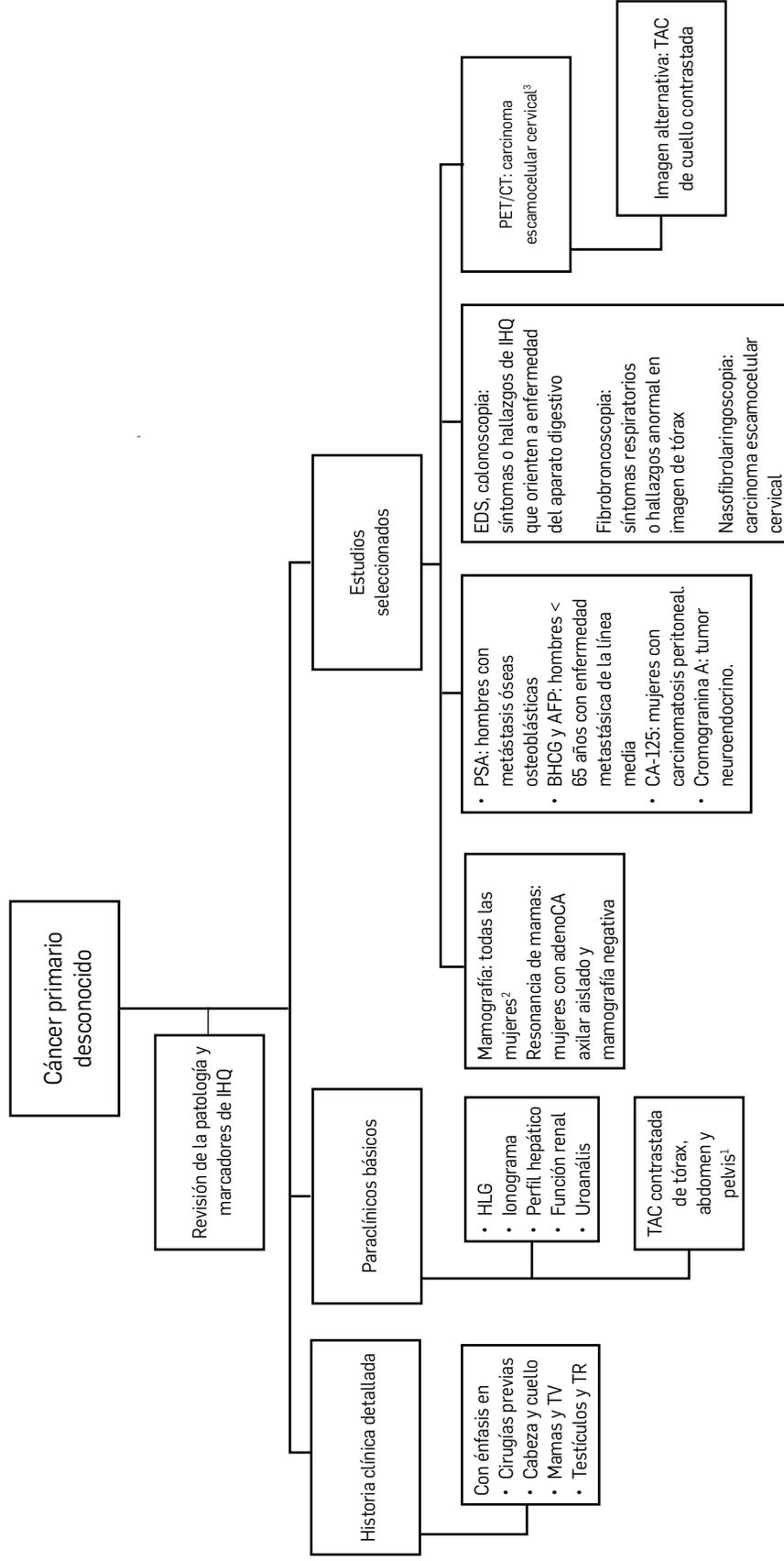
Historia clínica

El tumor primario usualmente es asintomático, así que por lo general las manifestaciones clínicas de los pacientes con CUP están determinadas por el sitio de la metástasis. Por ejemplo, el paciente puede consultar por dolor óseo y éste ser el primer síntoma de una fractura patológica por siembras en hueso; o consultar por distensión abdominal y ascitis, y ello ser el debut de una carcinomatosis peritoneal.

Durante la anamnesis se debe hacer énfasis en ciertos aspectos que eventualmente podrían servir para orientar la localización del tumor primario:

- Antecedente personal de cáncer. Si es positivo, indagar por su localización, estudios de imagen realizados y tratamiento.

Figura 1. | Enfoque diagnóstico del cáncer de primario desconocido



Abreviaturas: **IHQ**: inmunohistoquímica; **TV**: tacto vaginal; **TR**: tacto rectal; adeno**CA**: adenocarcinoma; **PSA**: antígeno específico de próstata; **BHCG**: gonadotropina coriónica humana; **AFP**: alfa feto proteína; **EDS**: endoscopia digestiva superior; **PET/CT**: tomografía por emisión de positrones.

¹ En lugares donde no esté disponible, iniciar estudio con radiografía de tórax y ecografía de abdomen.

² Algunos autores recomiendan la mamografía solo en mujeres con metástasis por adenocarcinoma.

³ Evaluar extensión de la enfermedad y planear radioterapia.

Tabla 2. I Perfil de citoqueratinas (CK) en algunos de los tumores primarios más frecuentes

Perfil de CK	CK20 negativo	CK20 positivo
CK7 positivo	Ca de pulmón (80% tienen positivo TTF1) Ca de mama (complementar IHQ con ER, PR, HER2) Ca no mucinoso de ovario Ca de páncreas Colangiocarcinoma	Ca de páncreas Ca de vejiga Ca gástrico Colangiocarcinoma
CK7 negativo	Hepatocarcinoma Ca renal Ca de próstata	Ca de colon (CDX2 positivo) Ca mucinoso de ovario

Abreviaturas: TTF1: factor de transcripción tiroideo 1; ER: receptor de estrógenos; PR: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; CDX2: proteína caudal homeobox 2.
Modificado de: Nat Rev Clin Oncol. 2011; 8(12):701-10

- Cirugías previas (resección de lunares, colestectomía, etc) y si se realizó estudio histopatológico del espécimen obtenido. Es importante porque en la lesión reseca pudiera estar el tumor primario.
- Lesiones documentadas en el pasado (ejemplo: nódulo pulmonar o nódulo hepático), nunca biopsiadas, y que desaparecen en el seguimiento. Como se mencionó, una de la hipótesis en CUP es la rápida involución del tumor luego de hacer metástasis.
- Antecedente familiar de cáncer, por el riesgo hereditario de algunos tumores.

Un examen físico completo debe incluir: evaluación cuidadosa de la cabeza y el cuello; exploración de lesiones en piel; revisión de cuello, axilas y región inguinal en busca de adenopatías; examen de mamas y tacto vaginal en las mujeres; y examen testicular y tacto rectal en los hombres.

Exámenes de laboratorio

A todo paciente que debuta con una lesión metastásica debe realizársele hemoleucograma, ionograma (que incluya calcio y fósforo), perfil bioquímico hepático (transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y gama glutamil

transpeptidasa), función renal (creatinina y BUN) y uroanálisis. Se sugiere además determinar el nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) porque tiene valor pronóstico.

Las guías americana y europea recomiendan solicitar sangre oculta en materia fecal como parte del abordaje inicial del CUP; no obstante, esta prueba tiene baja sensibilidad para detectar lesiones pequeñas y proximales en el tracto gastrointestinal, y un alto número de falsos positivos y negativos, por lo que su rendimiento diagnóstico es limitado.

Es frecuente que se ordenen múltiples marcadores tumorales (CA 19-9, CA-125, antígeno carcinoembrionario, alfa fetoproteína, entre otros), con la creencia que pueden ser útiles en la búsqueda del tumor primario; sin embargo, debe recordarse que los pacientes con CUP suelen tener elevaciones inespecíficas de varios de ellos. Se ha demostrado que los marcadores tumorales carecen de valor diagnóstico y pronóstico en CUP, y por tanto no está indicado su medición rutinaria. Existen situaciones específicas donde los marcadores tumorales pudieran tener algún papel en el enfoque diagnóstico del CUP, aunque para algunos autores su utilidad es debatida (ver *estudios diagnósticos en escenarios especiales*).

Imágenes

En ausencia de contraindicaciones como falla renal o alergia al medio de contraste, se recomienda realizar tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis a todo paciente con sospecha de CUP. Esto permitirá la detección del primario en 20-35% de los casos, y en el resto de pacientes (verdaderos CUP), evaluar la extensión de la enfermedad metastásica. En nuestro país, en sitios donde no se cuente con el recurso, puede ser razonable comenzar la evaluación diagnóstica con radiografía de tórax y ecografía de abdomen, mientras se remite al paciente a una institución de mayor complejidad.

Estudios diagnósticos en escenarios especiales

Idealmente el paciente debe ser evaluado por oncología para apoyar la decisión sobre la pertinencia de cualquier estudio adicional al abordaje diagnóstico estándar ya mencionado.

- Marcadores tumorales: las guías sugieren solicitar:
 - Antígeno prostático específico (PSA) para hombres con metástasis óseas de adenocarcinoma; su elevación orienta a cáncer de próstata.
 - Alfa fetoproteína y subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) para hombres menores de 65 años con enfermedad metastásica de la línea media (compromiso ganglionar mediastinal o masa retroperitoneal); la elevación de ambos apunta a un tumor de células germinales extragonadal.
 - CA-125 para mujeres con carcinomatosis peritoneal o compromiso retroperitoneal; si está elevado sugiere cáncer de ovario, pero debe recordarse que este marcador tiene baja sensibilidad (en particular en estadios tempranos de la enfermedad) y

baja especificidad (sobre todo en mujeres premenopáusicas).

- Mamografía: la mayoría de los autores la recomienda para todas las mujeres con CUP. Otros sugieren realizarla solo en mujeres con metástasis por adenocarcinoma, especialmente si existe compromiso ganglionar axilar.
- Resonancia magnética de mamas: permite la detección de hasta el 75% de casos de cáncer de mama mamográficamente ocultos. Se recomienda en mujeres con adenocarcinoma axilar aislado con mamografía no diagnóstica. Si se llegara a encontrar una lesión en la resonancia (no visible ni por ecografía ni por mamografía), no es claro qué conducta tomar, las opciones son: 1) biopsia guiada por resonancia (generalmente el recurso no está disponible), 2) biopsia "a ciegas" de la lesión con base en las referencias anatómicas obtenidas por resonancia y 3) mastectomía unilateral, si existe alta sospecha que el seno es el sitio del tumor primario.
- Endoscopia digestiva superior, colonoscopia: indicadas solo en pacientes con síntomas digestivos relevantes o en caso que los marcadores de IHQ sugieran que la metástasis tiene origen en el tracto gastrointestinal (tabla 2).
- Nasofibrolaringoscopia: se recomienda realizar en pacientes con carcinoma escamocelular cervical.
- Fibrobroncoscopia: se recomienda en pacientes con síntomas respiratorios relevantes o con hallazgos anormales en la imagen de tórax (ejemplo: nódulos pulmonares).
- Ecografía testicular: puede considerarse en hombres con enfermedad metastásica de la línea media y niveles elevados de β -HCG y alfa fetoproteína.

- Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET/CT): tiene una sensibilidad de 55-100% y una especificidad de 73-100% para el diagnóstico del primario en pacientes con CUP. La frecuencia de detección del tumor primario es en promedio de 37%, con un rango que va de 22% a 57% según diferentes estudios. Los tumores de pulmón (33%), cabeza y cuello (27%) y páncreas (5%) son los más diagnosticados por este método. En la revisión sistemática de Sève y colaboradores, el resultado de la PET modificó la conducta terapéutica en 35% de los pacientes con CUP sometidos a un abordaje diagnóstico estándar. En la actualidad, la PET/CT se reserva para pacientes con carcinoma escamocelular cervical de primario desconocido, con el fin de determinar la extensión de la enfermedad, planear la radioterapia y hacer seguimiento del tratamiento. Para el resto de pacientes con CUP, el papel de la PET/CT es limitado, no se ha demostrado que su rendimiento sea superior al de la tomografía, y no se recomienda su uso rutinario. En pacientes con carcinoma escamocelular cervical la tomografía contrastada de cuello es una alternativa a la PET/CT.

Pronóstico

El CUP se encuentra entre las primeras seis causas de muerte por cáncer en países desarrollados. La supervivencia promedio de los pacientes con CUP que participan en ensayos clínicos es de 6-10 meses, pero en estudios poblacionales se describe una supervivencia promedio de tan solo 2-3 meses. Cerca del 75% de los pacientes fallecen en el primer año luego del diagnóstico.

Se ha observado que el pronóstico de los pacientes con CUP varía según la presentación

clínica y los hallazgos histológicos, lo que ha llevado a establecer diferentes subtipos clínico-patológicos (tabla 3) de la enfermedad. La finalidad de esta clasificación es definir qué pacientes pudieran beneficiarse de estrategias específicas de tratamiento. La mayoría de pacientes con CUP (80-85%) pertenecen al grupo de pronóstico desfavorable, y usualmente reciben quimioterapia empírica basada en platinos. El resto de pacientes (15-20%), considerados de buen pronóstico, deberían recibir un tratamiento similar al de pacientes con enfermedad metastásica equivalente de primario conocido; con esto se alcanza un control de la enfermedad a largo plazo en 30-60% de los casos.

Otros factores predictores de mal pronóstico son: sexo masculino, ECOG mayor o igual a 2, puntaje de comorbilidad alto, edad mayor a 65 años, tabaquismo (más de 10 paquetes-año), pérdida de peso, número de sitios con metástasis, LDH elevada en suero e hipoalbuminemia.

Conclusión

El CUP es un grupo heterogéneo de neoplasias, de comportamiento agresivo y elevada mortalidad. La evaluación diagnóstica estándar del paciente con sospecha de CUP incluye, además de la confirmación histológica de la metástasis, una historia clínica completa, pruebas de laboratorio y tomografías. Otros exámenes se reservan para situaciones específicas. La mayoría de los pacientes con CUP tienen un pronóstico desfavorable, con una supervivencia promedio menor a 5 meses. Sin embargo, los que tienen un subtipo clínico-patológico de buen pronóstico podrán alcanzar un aceptable control de la enfermedad con tratamiento específico.

Tabla 3. | Subtipos clínico-patológicos de CUP y su clasificación pronóstica

Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable
Mujeres con adenoCa papilar peritoneal Mujeres con adenoCa axilar aislado Ca escamocelular que compromete ganglios cervicales CUP neuroendocrino CUP pequeño y de localización única, potencialmente resecable Hombres con metástasis óseas osteoblásticas y PSA elevado AdenoCa con perfil de cáncer de colon (CK7-, CK20+, CDX2+) Carcinoma pobremente diferenciado de la línea media	AdenoCa metastásico a hígado u otros órganos AdenoCa no papilar peritoneal Múltiples metástasis cerebrales Múltiples metástasis pulmonares o pleurales Metástasis óseas líticas de adenoCa Ca escamocelular de la cavidad abdomino-pélvica

Lecturas recomendadas

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5:v133-8.
2. Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management. NICE guideline. Published 26 July 2010. En internet: nice.org.uk/guidance/cg104
3. Occult primary (cancer of unknown primary). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2017. En internet: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012; 379: 1428–35.
5. Varadhachary G, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014; 371:757-65.
6. Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin-diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(12):701-10.
7. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009; 19(3):731-44.
8. Sève P, Billotey C, Broussolle C, et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2007; 109(2):292-9.
9. Møller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. *Oncologist* 2012; 17: 1146–1154.

Tamización en cáncer

Carlos José Atencia Flórez

Médico Internista, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario de San Vicente Fundación

Introducción

A pesar de los avances en el campo de la medicina en los últimos 10 años, las neoplasias malignas continúan ocupando los primeros lugares de las listas de mortalidad. De acuerdo con la base de datos *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)*, las tasas de supervivencia global han mejorado para casi todos los tumores en los últimos 40 años. Esto se ha podido lograr debido a la detección temprana de los tipos más frecuentes de cáncer. La detección en estadios tempranos es entonces una prioridad en esta tarea y el médico general juega un papel fundamental en ello, siendo el primer contacto para iniciar la tamización de los pacientes. Es por ello que este capítulo pretende resumir las recomendaciones de las diversas guías (*ACS, American Cancer Society, USPSTF, US Preventive Services Task Force, NCCN, National Comprehensive Cancer Network*).

Importancia de la enfermedad neoplásica

De acuerdo con GLOBOCAN para el año 2016 en Colombia aproximadamente se realizaron 205 diagnósticos al día de enfermedades neoplásicas y 150 personas fallecieron cada día por ésta misma causa. La tasa de incidencia ajustada por edad anual para todos los cánceres (no melanoma) en el período 2001 – 2015 fue de 186 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y 196 casos en mujeres. La Tabla 1 resume la incidencia y muerte por cáncer en los Estados Unidos. La incidencia del cáncer es una variable relacionada con la edad, el género, la población estudiada y los factores de riesgo genéticos y

ambientales; por lo que las recomendaciones en la utilidad de la tamización depende también de las variaciones poblacionales, por ejemplo solo Japón tiene en sus guías de práctica contemplada la tamización y detección de cáncer de estómago (incidencia en Japón 62 por 100.000 en hombres).

La tamización se usa para detectar la enfermedad neoplásica temprana en personas quienes no presentan síntomas ni signos de la enfermedad; por ello si el paciente presenta síntomas y signos está indicado realizar una prueba diagnóstica (tal como cuando hay síndromes paraneoplásicos o síntomas compresivos relacionados con la masa tumoral). La tamización debe

Tabla 1. | **Nuevos casos y muertes estimados dependiendo del tipo de cáncer.**

Tipo de cáncer	Casos nuevos estimados	Muertes estimadas
Mama	234.190	40.730
Colorrectal	132.700	49.700
Próstata	220.800	27.540
Pulmón	221.200	158.040

ser una prueba relativamente rápida, sensible, barata y reproducible de modo que se pueda aplicar a una gran cantidad de individuos de una población en riesgo y que permita reducir la aparición de la enfermedad en estadios tardíos o de muerte asociado con la enfermedad neoplásica. La tamización no es una prueba diagnóstica y no está exenta de problemas como son los sesgo de tiempo y sesgo de sobrediagnóstico, los cuales son inherentes a los estudios que demuestran la utilidad de una u otra prueba de tamización en enfermedades neoplásicas. A continuación se discuten las principales recomendaciones de las sociedades científicas para la tamización del cáncer de mama, colorrectal, próstata, pulmón y cervix.

Tamización y detección de cáncer de mama

En Colombia, el cáncer de mama tiene una incidencia de 31 por 100.000 habitantes. Es la segunda causa de muerte por cáncer en los estados unidos principalmente en mujeres de 20 a 59 años de edad. La tamización por mamografía ha tenido un impacto significativo en las tasas de detección temprana y esto se ha traducido en una disminución del 20 – 30% en la mortalidad por cáncer de mama. Pero a pesar de las recomendaciones de las guías de práctica, cerca de 15% de los casos siguen siendo diagnosticados cuando la paciente se presenta

con masa mamaria palpable no detectada en la mamografía y 30% son diagnosticados como una masa mamaria durante el intervalo entre mamografías. Es claro que ya con manifestaciones clínicas la paciente debe ir a la triple secuencia diagnóstica basada en las características del examen físico (incluyendo palpación de las mamas y de ganglios axilares), mamografía digital biplanar diagnóstica e interpretada por el sistema BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) o ecografía mamaria en menores de 30 años y biopsia por trucut guiada.

Existe aún controversia sobre si iniciar la tamización en mujeres menores de 40 años permite una detección más temprana (2 años en promedio antes de ser detectados por palpación) pero el hacerlo puede asociarse a sobrediagnóstico y a imágenes y procedimientos innecesarios. El intervalo de la tamización debe individualizarse dependiendo de la edad, historia familiar, predisposición genética, historia de exposición a radiación y antecedente de cáncer. La edad hasta la cual realizar tamización difiere entre las guías de práctica: *NCCN* sostiene que la tamización debe hacerse de manera indefinida, mientras que la *ACS* recomienda realizarla hasta que la expectativa de vida sea menor a 10 años y la *USPSTF* hasta los 74 años.

Tabla 2. | **Recomendación de guías de práctica para la tamización de cáncer de mama.**

American Cancer Society	US Preventive Task Force	National Comprehensive Cancer Network
Mujeres de 40 a 44 años debería ofrecerse la opción de iniciar tamización anual con mamografía.	La decisión para comenzar la tamización bienal con mamografía antes de los 50 años debe ser individualizada y tomar en cuenta el contexto del paciente en relación a beneficios y daños.	Mujeres mayores de 40 años deberían tener un examen mamario anual, mamografía anual y educación.
Mujeres de 45 a 54 años mamografía cada año.		Se deben manifestar los beneficios, riesgos y limitaciones de la tamización de cáncer de mama.
Mujeres mayores a 55 años mamografía cada 2 años.	Mujeres de 50 a 74 años mamografía de tamización bienal.	

Tamización y detección de cáncer colorrectal

La incidencia de cáncer colorrectal en Colombia se estima en 11 por 100.000 habitantes. Las recomendaciones de las guías de práctica sobre la tamización con colonoscopia (desde los 50 años para población de riesgo estándar) han tenido un impacto significativo en las tasas de detección temprana y esto se ha traducido en una disminución significativa de las tasas de mortalidad. La manifestación clínica del cáncer colorrectal depende de su ubicación: de este modo, el tumor de colon del lado izquierdo se manifiesta con hematoquezia, dolor tipo cólico, cambios en el hábito fecal y obstrucciones parciales; el tumor de colon derecho se manifiesta como anemia por deficiencia de hierro de causa no clara y los tumores de recto se presentan con tenesmo, dolor rectal y disminución del calibre de las heces. En otras oportunidades, puede manifestarse como infecciones urinarias, fecaluria y neumatúria (debidas a fistulas colo-vesicales) y de manera menos frecuente como abscesos abdominales localizados (perforación) o bacteriemia por *S. gallolyticum* (antes *S. bovis*). El 20% de los cánceres colorrectales tienen metástasis en el momento del diagnóstico (usualmente ganglios, hígado, pulmón y peritoneo).

Las recomendaciones sobre la tamización de cáncer colorrectal son muy consistentes entre las 3 guías de práctica. Existen varios métodos de tamización de cáncer de colon que varían dependiendo si son invasivos o no, su capacidad para detección de pólipos (lesiones que pueden ser premalignas: adenomatosos de histología vellosa, > 3 en número, >1 cm de tamaño o con alto grado de displasia), capacidad de detectar pequeños pólipos y el intervalo entre el cual se deben realizar. No existe una estrategia para tamización de cáncer colorrectal mejor que otra, por ello, la estrategia más efectiva es aquella a la que el paciente se pueda adherir consistentemente (Tabla 4).

Tamización y detección de cáncer de próstata

En Colombia la incidencia del cáncer de próstata es de 42 por 100.000 habitantes. El uso sistemático del antígeno prostático específico (PSA) ha incrementado las tasas de detección del cáncer de próstata de bajo y de alto grado. Sin embargo la mortalidad por cáncer desde el advenimiento del PSA, no ha cambiado significativamente en los últimos años. Más aún, algunos estudios que evaluaron la utilidad de la tamización del PSA en la detección de cáncer de

Tabla 3. | **Recomendación de guías de práctica para la tamización de cáncer colorrectal.**

American Cancer Society	US Preventive Task Force	National Comprehensive Cancer Network
<p>Iniciar a los 50 años en hombres y mujeres usando una de las siguientes pruebas: Pruebas que detectan pólipos y cáncer: Sigmoidoscopia flexible cada 5 años Colonoscopia cada 10 años Enema de bario con doble contraste cada 5 años Tomografía con colonografía cada 5 años. Pruebas que detectan SOLO cáncer: Prueba sangre oculta en heces (guayaco) cada año Prueba inmunoquímica de sangre en heces cada año Prueba de DNA en materia fecal cada 1 a 3 años.</p>	<p>La tamización para cáncer colorrectal usando prueba sangre oculta en heces, sigmoidoscopia o colonoscopia en adultos inician desde los 50 años y continúan hasta los 75 años.</p> <p>Los riesgos y beneficios de cada una de estos métodos de tamización varían.</p> <p>La evidencia es insuficiente para evaluar los riesgos y beneficios de la tomografía con colonografía y la prueba de DNA en materia fecal como modalidades de tamización para cáncer colorrectal.</p>	<p>Pacientes de 50 años y mayores deben tamizarse para cáncer colorrectal con colonoscopia, prueba de sangre oculta en heces de alta sensibilidad (guayaco), prueba inmunoquímica de sangre en heces o sigmoidoscopia flexible</p> <p><u>con o sin</u></p> <p>Prueba de DNA en materia fecal cada 3 años.</p>

próstata han evidenciado un sobrediagnóstico del 23 al 42% y la necesidad de realizar la tamización a 1.000 hombres entre los 55 a 90 años, cada 4 años solo para poder evitar 1 muerte por cáncer. Adicionalmente, la biopsia de próstata está asociada con complicaciones infecciosas y hemorragia además de ansiedad e incomodidad para el paciente.

Por otro lado, los estudios utilizaron la técnica de biopsia por sextantes, en cambio en la actualidad se utiliza la técnica extendida de biopsia de la lesión, la cual es menos mórbida. Así mismo algunos expertos piensan que los estudios han subestimado la utilidad de la tamización de cáncer de próstata con *PSA*, ya que la misma se aplicó a pacientes mayores de 60 años (media de edad en la mayoría de estudios) y argumentan que personas más jóvenes pudieron beneficiarse. Adicionalmente el intervalo de la tamización con *PSA* se realizó cada 4 años y las

opciones de tratamiento disponibles para ese momento no eran tan buenas como las que contamos en la actualidad. Estos argumentos a favor y en contra se reflejan en la controversia entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica del *ACS* y el *USPSTF*.

La mayoría de hombres con estadio temprano de cáncer de próstata no tienen síntomas atribuibles a la enfermedad neoplásica. Los síntomas obstructivos (dubitación, disminución del chorro, retención y nicturia) son comunes pero relacionados a la hiperplasia prostática benigna (HPB) que se ve con frecuencia en edades de la tamización. Los síntomas de un cáncer de próstata localmente avanzado incluyen hematuria, hematospermia y disfunción eréctil de comienzo reciente. Finalmente el cáncer de próstata hace metástasis a hueso (*PSA* > 10 ng/mL usualmente) comúnmente a vertebras y esternón y se asocia a dolor agudo o insidioso. La extensión

Tabla 4.I Comparación de las características de las estrategias de tamización en cáncer colorrectal.

*No se incluye la prueba de DNA en materia fecal ni la de septina 9 metilada circulante (SEPT9 DNA) ya que su efecto en la mortalidad es desconocido y solo fueron comparados con colonoscopia para detección y debido a su limitada difusión en el medio

Estrategia y efecto en mortalidad en cáncer	Calidad de la evidencia	Sensibilidad (%)	Costo-efectividad	Requerimientos y conveniencias	Detección de lesiones premalignas
Prueba sangre oculta en heces (FOBT)	Existen ensayos clínicos para FOBT pero no para FIT.	Cáncer: 50-75 Adenoma: 20-25	Costo-efectivo comparado con no realizar tamización	Se puede hacer en casa (3 muestras) FOBT no especifica de Hb humana. No detecta adenomas avanzados.	No es confiable para detectar lesiones premalignas
Prueba inmunológica de sangre en heces (FIT) (↓ 32%)	FIT es más precisa que FOBT	Cáncer: 60-85 Adenoma: 20-50			
Sigmoidoscopia flexible (↓ 27%)	Existen ensayos clínicos	Cáncer: >95 Adenoma: 90	Costo-efectivo comparado con no realizar tamización	Preparación del colon. No detecta lesiones proximales (mas alla de 40 cm)	Puede detectar lesiones premalignas
Colonoscopia (↓ 68%)	Estudio de cohorte prospectivo	Cáncer: >95 Adenoma: 88-98	Costo-efectivo comparado con no realizar tamización	Preparación del colon total y sedación, es invasivo (eventos adversos 4/1000)	Puede detectar lesiones premalignas
Tomografía con colonografía (?)	No hay ensayos clínicos	Cáncer: >90 Adenoma: 90	Menos efectivo y más costoso que las anteriores	Requiere preparación pero no sedación. Hallazgos incidentales!	No es confiable para detectar lesiones < 6mm

del compromiso óseo es proporcional a la elevación de la fosfatasa alcalina y al grado de anemia.

En resumen, probablemente ciertos grupos de riesgo que se beneficien más de la tamización de cáncer de próstata mediante *PSA* que otros serian candidatos más aplicables a la tamización: pacientes afrodescendientes, historia familiar de cáncer de próstata (más si fue diagnosticado en edades tempranas), mayores de 45 a 50 años y con expectativas de vida superiores a 10 años.

Respecto al examen rectal digital (*DRE*) para la tamización de cáncer de próstata clínicamente significativo (*CSPC*) en hombres, solo las guías de *NCCN* recomienda su realización. El *CSCP* está definido como aquellos de alto riesgo por las guías de practica (*PSA* >10 ng/MI, Puntaje *Gleason* >7, estadio >T2b en individuos < 75 años).

Al comparar la prueba de *PSA* con el *DRE* para tamización y detección temprana de cáncer de próstata, el *DRE* detecto del total de tumores 13% con resultado de *PSA* normal, pero de

Tabla 5. | **Recomendación de guías de práctica para la tamización de cáncer de próstata.**

American Cancer Society	US Preventive Task Force	National Comprehensive Cancer Network
<p>Se debe ayudar a tomar una decisión informada sobre los riesgos, beneficios e incertidumbres respecto a la tamización. Iniciando:</p> <p>A los 50 años si el riesgo es estándar</p> <p>A los 45 años si el riesgo es alto (afrodescendientes, antecedente #1 familiar 1er grado cosanguinidad de cáncer de próstata y menores de 65 años)</p> <p>A los 40 años si el riesgo es altísimo (antecedente >1 familiar 1er grado cosanguinidad con cáncer de próstata y con diagnosticado en edad temprana)</p>	<p>Recomendación en contra de la tamización con <i>PSA</i> para cáncer de próstata en hombres.</p>	<p>Basado en: historia familiar, raza y enfermedad prostática; los hombres entre 45 a 75 años deben tener un diálogo con sus médicos acerca de los riesgos y beneficios de la tamización para cáncer de próstata incluyendo <i>PSA</i> y examen rectal digital (<i>DRE</i>).</p> <p>La tamización con <i>PSA</i> debe hacerse cada 4 años e interpretarla según su valor de acuerdo a la edad (en general >4 ng/mL)</p>

estos tumores solo 2% eran *CSPC*. La tasa de detección de *CSPC* fue mayor (20%) cuando ambas pruebas fueron anormales. Esto sugiere que el *DRE* utilizado para tamización de cáncer de próstata solo permite detectar un porcentaje inferior y que los beneficios de su realización deben ser equilibrados por los daños de un examen potencialmente incomodo e invasivo para los pacientes.

Algunos autores han sugerido realizar tamización pero de una manera más inteligente. Una de las aproximaciones consiste en cuantificar el cambio de *PSA* anual, la densidad de *PSA* ajustada por el tamaño de la próstata o la medición de la fracción total y libre de *PSA* como índices ajustados y que tienen una especificidad más alta que el *PSA* aislada:

- Cambio anual de *PSA* >0,75 ng/mL/año (para valores basales inferiores a 4 un cambio de 0,5 a 0,75 ng/mL/año ya debe sugerir evaluación)

Tabla 6. | **Valores sugeridos de *PSA* según el grupo etario.**

Rango de edad (años)	Niveles p99th de <i>PSA</i> (ng/mL)
40 – 49	<2,5
50 – 59	<3,5
60 – 69	<4,5
70 – 79	<6,5

- Densidad de *PSA* >0,15 ng/mL/cm³ (valor de *PSA* ajustada al volumen de la próstata)
- Medición de las fracciones de *PSA* libre <10% (no asociada a antiqumiotripsina).

Recientemente se ha estudiado el 4K score: Esta prueba está basada en el análisis de regresión logística de variables clínicas (edad, *DRE*) analíticas (*PSA*, *PSA* libre, *PSA* intacto y Kalikreina humana 2) y patología (puntaje *Gleason* - opcional) para predecir la aparición de cáncer de alto grado que requieran tratamiento y la necesidad

de biopsia. Se estima que la prueba 4K podría reducir el número de biopsias innecesarias derivadas de la tamización en un 50%.

Tamización y detección de cáncer de pulmón

En Colombia la incidencia de cáncer de pulmón es de 16 por 100000 habitantes. El cáncer de pulmón es el segundo en frecuencia en el mundo (muy cerca del cáncer de mama) pero la mortalidad relacionada con esta enfermedad neoplásica supera la suma de la mortalidad por todos los demás cánceres (mama, próstata y colon). La mortalidad por cáncer de pulmón ha empezado a disminuir tanto en mujeres como en hombres debido a la reducción en el consumo de cigarrillo/ tabaco. Debido a que los estudios que permitieron sustentar científicamente el uso de la tamización en cáncer de pulmón son muy recientes, el impacto de la tamización puede no ser apreciada hasta dentro de 5 a 10 años.

La presentación clínica del cáncer de pulmón puede depender del tipo histológico. Así el cáncer de pulmón de células pequeñas (*SCLC*) y el carcinoma escamocelular se presentan con síntomas relacionados con el compromiso de vías aéreas centrales (tos, hemoptisis y neumonía obstructiva) y signos como sibilancias o estridor. Los adenocarcinomas son más frecuentes en no fumadores y su ubicación es más periférica. La disnea puede observarse como resultado de diseminación linfangítica, embolia pulmonar, neumotórax, derrame pleural, taponamiento cardiaco por derrame pericárdico. El dolor torácico es un síntoma de presentación de neoplasias de pulmón avanzadas y se origina por extensión a mediastino, pleura y pared torácica. La broncorrea es una característica del carcinoma broncoalveolar, un subtipo de cáncer de pulmón de célula no pequeña (*NSCLC*). El cáncer de pulmón avanzado puede generar

efectos compresivos sobre estructuras intratorácicas: síndrome de vena cava, síndrome de *Horner*, síndrome de *Pancoast*, parálisis diafragmática y disfonía. El cáncer de pulmón comúnmente hace metástasis a hígado y glándulas adrenales. Para el tiempo del diagnóstico 20 a 30% de los pacientes con *SCLC* tiene síntomas de metástasis al sistema nervioso central.

La tamización de cáncer de pulmón es controversial debido a que estudios previos de gran tamaño habían fallado en mostrar beneficio clínico en tasas de sobrevivida. Algunos críticos de los estudios argumentan la ausencia de grupo control, sesgos de sobrediagnóstico (aproximadamente 18%), de tiempo y una medición del desenlace sesgada. Se recomienda, basado en los resultados de los estudios, que pacientes de 55 a 75 años con historia de tabaquismo y en buen estado de salud, discutan con sus médicos los beneficios, limitaciones y daños potenciales de la tamización de cáncer de pulmón. La guía de práctica de la ACS enfatiza que la tamización de cáncer de pulmón debería hacerse en centros con extensa experiencia en tomografía de baja dosis.

Si la imagen detecta un nódulo pulmonar, su tamaño, forma y consistencia (densidad) son cruciales en determinar la conducta. Si en la TAC de baja dosis se documenta una lesión endobronquial o un nódulo sólido mayor a 8 mm, el clínico debe ordenar una nueva en 1 mes (o realizar un PET-CT). El diagnóstico debe confirmarse con biopsia dependiendo de su ubicación (por broncoscopia o guiada por TAC) o remoción quirúrgica del nódulo si es localizado, accesible y resecable (teniendo en cuenta la evaluación de la fisiología pulmonar).

Tabla 7. | **Recomendación de guías de práctica para la tamización de cáncer de pulmón.**

American Cancer Society	US Preventive Task Force	National Comprehensive Cancer Network
Pacientes quienes cumplan todos los siguientes criterios pueden ser candidatos a tamización de cáncer de pulmón: Edad entre 55 a 74 años En buen estado de salud Fumador >30 años/paquete Fumador actual o en los últimos 15 años	La tamización anual para cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis en adultos de 55 a 80 años quienes tienen un antecedente de tabaquismo superior a 30 años paquete o fumador actual o que haya cesado el consumo en los últimos 15 años (la tamización debe terminar si ha cesado de fumar por > 15 años, o desarrolle un problema de salud que limite sustancialmente su expectativa de vida o su habilidad para tener una cirugía curativa).	Para pacientes en alto riesgo (edad 55 a 74 años con consumo de 30 años paquete o más, o que haya cesado el consumo <15 años) O Edad de 55 años con consumo tabáquico de 20 años paquete y un factor de riesgo adicional distinto a tabaquismo pasivo.

Tamización y detección de cáncer de cervix uterino

En Colombia el cáncer de cervix tiene una incidencia de 19 por 100.000 habitantes y es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de mama. Desde hace más de 20 años en países desarrollados la tamización de cáncer de cervix utilizando la citología cérvico-vaginal (CCV) ha demostrado consistentemente su capacidad para la detección temprana y mejorar las tasas de sobrevivencia. En nuestro país las barreras sociales y culturales para la implementación no han permitido que la tamización en CCV tenga el impacto que ha tenido en países desarrollados. Posterior a la tamización, la interpretación de la citología cérvico-vaginal debe hacerse con base en el sistema de lectura consensuado internacionalmente (consenso de *Bethesda*) para que el reporte de la calidad de la muestra y de los resultados sea reproducible y permita a los clínicos tomar decisiones con el paciente.

La inclusión de la prueba de detección de DNA de VPH (virus del papiloma humano) mediante captura de híbridos ha mejorado las tasas de detección y la sobrevivencia de la enfermedad neoplásica. La sensibilidad superior al 95% y especificidad cercana al 98% han permitido incluirlo en el algoritmo de evaluación permitiendo identificar las pacientes que requieran colposcopia y biopsia. La tamización con la prueba de detección de DNA de VPH se debe iniciar 10 años después del inicio de la citología (21 años). Como la mayoría de las mujeres son infectadas y resuelven la infección durante este lapso, la persistencia del DNA del VPH es el primer paso previo a la neoplasia intraepitelial de cervix (NIC).

Conclusiones

La utilización de la tamización en enfermedades neoplásicas para población en riesgo han demostrado su impacto en las tasas de detección temprana y en la sobrevivencia, en seleccionados tipos de cáncer (p. ej: cáncer de cervix y

Tabla 8. | **Recomendación de guías de práctica para la tamización de cáncer de cervix uterino.**

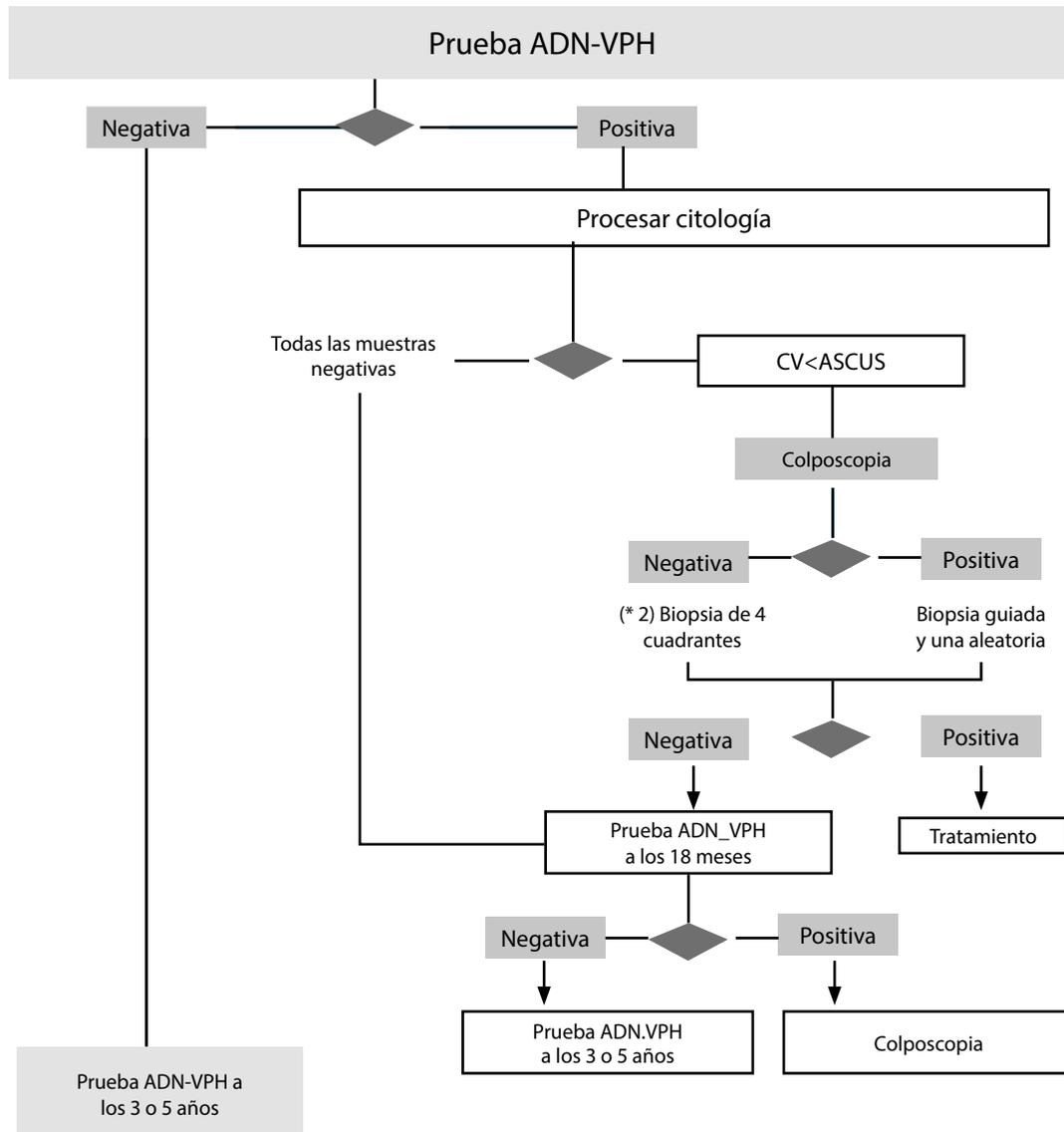
American Cancer Society	US Preventive Task Force	National Comprehensive Cancer Network
<p>Mujeres independientemente de si son o no sexualmente activas deben ir a tamización para cáncer de cervix:</p> <p>Edad 21 a 29 años: realizar citología cérvico-vaginal convencional (CCV) cada 1 año. Si 3 CCV son negativas se puede espaciar la tamización cada 3 años</p> <p>Edad 30 a 65 años: realizar detección de ADN de Virus de Papiloma Humano (VPH) cada 5 años.</p> <p>Edad >65 años: terminar la tamización, si esta ha sido adecuada y negativa por 20 años.</p>	<p>Mujeres con histerectomía por causa benigna y que tengan 3 resultados consecutivos de citología cervico-vaginal satisfactorias y negativas para malignidad, pueden suspender la tamización.</p> <p>De utilizarse la prueba de citología cérvico-vaginal en base líquida la tamización debe iniciar a los 25 años y el intervalo hacerlo cada 5 años.</p>	<p>Mujeres independientemente de antecedente de inmunización pasiva (vacunación) contra la infección por VPH deben ir a tamización para cáncer de cervix.</p>

colon). Las pruebas que se deben utilizar para tamización deberían ser rápidas, sensibles, baratas y reproducibles de modo que se pueda aplicar a una gran cantidad de individuos de una población en riesgo asintomáticos y que permita reducir la aparición de la enfermedad en estadios tardíos o de muerte asociado con la enfermedad neoplásica. Pacientes con síntomas sistémicos o locales asociados con el cáncer deben ir al proceso diagnóstico usual para ese cáncer teniendo en cuenta las probabilidades de sitios de metástasis más frecuente, su estado funcional y las opciones de tratamiento.

En los tipos de cáncer cuyos estudios no han demostrado un efecto positivo, preciso y no sesgado, su impacto en la salud del paciente o

que no se asocian a una alta morbimortalidad por sobrediagnóstico (p ej: cáncer de mama y pulmón) la decisión de realizar la tamización depende de una decisión informada con el paciente de sus limitaciones, beneficios y riesgo. En los tipos de cáncer donde no hay beneficios y la tamización puede causar claramente daño se recomienda, en general, no realizar tamización (cáncer de próstata) y para este tipo de cánceres, la agenda en la investigación futura debe incluir nuevos métodos de detección más sofisticados y su evaluación realizarse en ensayos clínicos controlados para evitar el sobrediagnóstico, el sesgo de tiempo y con desenlaces que evalúen su efecto en la mortalidad y calidad de vida del paciente.

Figura 1. | **Estrategia diagnóstica y tamización de cáncer cervix uterino** (Tomado de Guía Cáncer de Cuello Uterino. Instituto Nacional de ólogía. Ministerio de la Protección Social <http://cancer.gov.co>)



Lecturas recomendadas

1. Ospina M; Huertas J; Montaña J; Rivillas J. Observatorio Nacional de Cáncer Colombia mayo 15 2015.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), Organización Mundial de la Salud (OMS) GLOBOCAN 2016 [Internet] <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
3. Pardo C. Incidencia y Mortalidad por cáncer en Colombia 2002 – 2006 Bogotá: Instituto nacional de Cancerología; 2015.
4. Zeichner S, Montero A. Detecting cancer: Pearls for the primary care physician. Cleveland Clinic Journal of Medicine. Volume 83, Number 7. July 2016.
5. Tao C, Kovell C, Terlecki R. Is it time to abandon digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. Curr Med Res and Opin June 2016.
6. Inadomi J. Screening for Colorectal Neoplasia. N Engl J Med 2017; 376: 149 – 56.
7. Lieberman D. Screening for Colorectal Cancer. N Engl J Med 2009; 361: 1179 – 87.
8. Church TR, Black WC, Aberle DR et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med 2013; 368:1980–1991.
9. Welch G, Ransohoff D. Overstating the Evidence for Lung Cancer Screening. The International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) Study. Arch Intern Med. 2007;167 (21):2289–2295.
10. Aberle DR, Adams AM, Berg CD. National Lung Screening Trial Research Team N Eng J Med. 2011;365: 395-409.
11. Nielsen C. Six screening tests for adults: What's recommended? What's controversial? Cleveland Clinic Journal of Medicine. Volume 81, Number 11. November 2014.

Enfoque del paciente con fiebre de origen desconocido

Sebastián Ruiz Giraldo

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

El paciente con un síndrome febril prolongado para el que no se logra encontrar una explicación con facilidad ha representado un desafío para los clínicos desde la antigüedad, y aun hoy, con el avance de las ayudas diagnósticas, continúa siendo un gran reto tanto para el médico general como para el internista.

En 1961, Petersdorf and Beeson definieron la Fiebre de origen desconocido (FOD) como la presencia de fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$) por más de 3 semanas y cuya etiología no se ha aclarado luego de 1 semana de estudio hospitalario. El progreso de las ayudas diagnósticas llevo a Durack y Street, en 1991, a reducir el tiempo a 3 días intrahospitalarios o 3 visitas ambulatorias.

Este capítulo busca facilitar una aproximación lógica y ordenada al diagnóstico del paciente con FOD; no pretende ser una revisión exhaustiva de todas las posibles causas de FOD.

Aproximación al paciente con fiebre de origen desconocido

Para el momento en que un paciente es clasificado como FOD, la mayoría de las infecciones febriles agudas y las enfermedades con cuadros

clásicos y floridos se habrán resuelto o habrán sido diagnosticadas. La mayoría de los casos de FOD tienen enfermedades relativamente comunes, pero con pocos hallazgos orientadores, que tienen periodos de exacerbación y remisión, que se manifiestan de forma atípica o que han sido parcialmente tratadas con antibióticos empíricos.

Más de 200 enfermedades se han reportado como causas de FOD, pero la mayoría de los casos es producida por unas cuantas entidades. La frecuencia relativa de las causas cambia significativamente dependiendo de la epidemiología local. Mientras que en los países en desarrollo predominan las infecciones, en los países desarrollados han sido superadas por las enfermedades reumatológicas (Tabla 1). No se dispone de estudios en la población colombiana.

También se reconocen las categorías de FOD nosocomial, FOD asociada a neutropenia y FOD asociada al VIH, que tienen un espectro de posibilidades diferente a la FOD clásica, sin embargo, los principios generales del enfoque también pueden aplicarse a estas poblaciones.

El estudio del paciente con FOD puede conceptualizarse en 3 fases, partiendo desde los

Tabla 1. | **Causas de FOD en 4 series**

Tabak. Turquía, 2003. N=117	Bandyopadhyay. India, 2011. N=164	Larson. Estados Unidos, 1961-1982. N=205	Zenone. Francia, 2006. N=144
Infecciones 40 (34%) Tuberculosis 28 Endocarditis infecciosa 3 Fiebre tifoidea 2 Otras: Malaria, Brucelosis, criptococosis, enfermedad de Lyme, pielonefritis, Citomegalovirus, parvovirus B19	Infecciones 84 (51%) Tuberculosis 46 VIH 12 Abscesos 8 Meningitis no tuberculosa 6 Otras: Infección urinaria, Leishmaniasis, Malaria, infección respiratoria, sepsis por Gram negativos.	Infecciones 68 (33%) Abscesos abdominales 22 Mycobacterias 14 Infección urinaria 6 Endocarditis 5 Citomegalovirus 4 Otras: Psitacosis, Brucelosis, bacteriemia, malaria, hepatitis amebiana, candidiasis, sinusitis,	Infecciones 33 (30.8%) Virus de Epstein-Barr 7 Sinusitis e infección dental 5 Citomegalovirus 4 Fiebre Q 4 Otras: Absceso abdominal, tuberculosis, infección urinaria, neumonía, <i>Bartonella henselae</i> , Brucelosis, malaria.
Reumatológicas 27 (23%) Enfermedad de Still 13 Arteritis de células gigantes 4 Lupus eritematoso sistémico 3 Otras vasculitis 3 Otras: Fiebre reumática, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis	Reumatológicas 24 (15%) Lupus eritematoso sistémico 5 Fiebre reumática 6 Enfermedad de Kikuchi 3 Otras: Enfermedad de Still Enfermedad mixta del tejido conectivo.	Reumatológicas 28 (14%) Fiebre reumática 7 Enfermedad de Still 6 Lupus eritematoso sistémico 5 Sarcoidosis 4 Arteritis de células gigantes 3 Poliarteritis nodosa 2 Otras vasculitis 1	Reumatológicas 38 (35.5%) Arteritis de células gigantes 18 Otras vasculitis 6 Enfermedad de Still 4 Artritis reumatoide 4 Otras: Sarcoidosis.
Neoplasias 22 (19%) Linfoma Hodgkin 8 Linfoma no Hodgkin 7 Sólidos 5 Otras hematológicas 2	Neoplasias 36 (22%) Leucemias 24 Linfomas 12	Neoplasias 52 (25%) Linfoma no Hodgkin 11 Leucemia 7 Linfoma Hodgkin 6 Otras hematológicas 6 Sólidos 20 Otras 2	Neoplasias 14 (13.1%) Colon 4 Otros sólidos 4 Linfomas 4 Otras hematológicas 2
Misceláneas 12 (10%) Tiroiditis subaguda 4 Cirrosis 2 Otras: Histiocitosis X, colitis ulcerativa, síndrome de Sweet	Misceláneas 0	Misceláneas 37 (18%) Fiebre facticia 10 Fiebre periódica 5 Embolia pulmonar 4 Hematomas 3 Otras: Hepatitis granulomatosa, Crohn, pericarditis, fiebre mediterránea familiar.	Misceláneas 22 (20.6%) Hipertermia habitual 8 Fiebre facticia 5 Fiebre por medicamentos 2 Otras: enfermedad de Crohn, tromboembolia venosa, fiebre mediterránea familiar.
Sin diagnóstico 16 (14%)	Sin diagnóstico 20 (12%)	Sin diagnóstico 20 (10%)	Sin diagnóstico 37 (25%)

estudios más generales e inespecíficos y progresando hacia estudios más específicos e invasivos, siempre guiado por la historia clínica. No se debe caer en el error frecuente de solicitar paraclínicos desordenadamente, intentando descartar todas las enfermedades posibles, pues esto malgasta recursos buscando enfermedades poco probables, mientras que deja de lado las etiologías más probables. Se debe tener en cuenta que esta secuencia no es rígida y que algunos estudios pueden realizarse en una u otra fase, según las condiciones particulares del paciente. Además, el enfoque debe irse ajustando a la nueva información que vaya surgiendo.

Primera fase:

El propósito de esta fase es establecer la categoría más probable de FOD en la que se encuentra el paciente (infecciosa, reumatológica, neoplásica o miscelánea) y plantear las principales sospechas dentro de esta categoría.

Comienza por una anamnesis completa, con énfasis los síntomas que acompañan la fiebre, los cuales deben preguntarse explícitamente, pues, por su inicio insidioso, muchos pacientes pueden no referirlos espontáneamente. Ningún síntoma debe considerarse irrelevante, pues puede ser la clave para el diagnóstico (se debe recordar que la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad común con una manifestación atípica).

Los antecedentes personales completos son indispensables. Se debe hacer énfasis en exposiciones ocupacionales o recreativas, contacto con animales o personas enfermas, hábitos dietarios, procedimientos invasivos (aun los remotos), implantación de dispositivos, condiciones inflamatorias intra-abdominales (aun si no fue intervenida quirúrgicamente), historia de enfermedades autoinmunes, de cáncer, irradiación o quimioterapia. También se deben conocer los medicamentos de consumo actual o pasado,

incluyendo aquellos de venta libre y los naturalistas, pues pueden ser una causa de FOD o enmascarar la enfermedad de base (antibióticos y antipiréticos). La historia familiar también es importante para identificar exposiciones comunes y síndromes familiares de fiebre recurrente. La Tabla 2 resume algunas exposiciones importantes y las enfermedades asociadas.

El examen físico debe prestar especial atención a las regiones frecuentemente olvidadas: fondo de ojo, arterias temporales, senos paranasales, cavidad oral, columna vertebral (dolor focal), cadenas ganglionares, hepatoesplenomegalia, periné, genitales, ano y piel. Además, en el paciente anciano o inmóvil se deben buscar úlceras por presión.

La Tabla 3 resume los estudios que se deben realizar durante la primera fase, en la mayoría de los pacientes.

Con la información obtenida durante esta fase, el médico debe poder ubicar al paciente en alguna de las categorías diagnósticas mencionadas. La Tabla 4 recoge algunos hallazgos que orientan el diagnóstico. Ninguno de estos es específico por sí solo; deben evaluarse en conjunto.

Segunda fase:

Busca confirmar o descartar las sospechas diagnósticas que surgen en la primera fase.

Comienza con una revisión de la anamnesis y el examen físico, enfocándose en los diferenciales planteados en la fase anterior, lo cual revela hallazgos importantes en una proporción significativa de pacientes.

Los paraclínicos solicitados deben ser congruentes con la sospecha clínica y se debe evitar solicitarlos de forma indiscriminada, sin un sustento clínico, pues esto lleva a errores

Tabla 2. | **Exposiciones relevantes**

Exposición	Enfermedad
Procedimiento dental	Endocarditis
Cirugía, catéteres	Endocarditis, osteomielitis, absceso
Sintomático respiratorio	Tuberculosis
Agua contaminada	Leptospirosis
Alimentos contaminados	Fiebre tifoidea
Lácteos no pasteurizados	Brucelosis
Trasfusión	CMV, VIH
Conductas sexuales de riesgo	VIH, Sífilis
Drogas IV	Endocarditis, osteomielitis
Carne cruda	Toxoplasmosis, triquinosis
Gatos	Toxoplasmosis, <i>B. henselae</i>
Roedores	Leptospirosis, <i>Y. pestis</i> , <i>S. minus</i> , <i>S. moniliformis</i> , Tularemia
Vacas, ovejas, cabras, cerdos	Brucelosis, Ántrax
Partos de animales	Fiebre Q, Brucelosis
Mosquitos y moscas (jejenes)	Malaria, leishmaniasis
Garrapatas	Ehrlichiosis, anaplasmosis, Babesiosis, Lyme, tularemia

Tabla 3. | **Paraclínicos de 1ª fase**

Hemoleucograma con sedimentación/PCR
Función renal y electrolitos
Perfil hepático (incluyendo fosfatasa alcalina)
Deshidrogenasa láctica
Citoquímico de orina
Hemocultivos para aerobios
Urocultivo*
Radiografía de tórax
Ecografía abdominal/pélvica*
Electroforesis de proteínas en suero
ELISA para VIH
Gota gruesa*

*Depende del contexto clínico

diagnósticos. La Tabla 5 resume algunos de los paraclínicos a considerar durante esta fase. Esta lista no es exhaustiva y se pueden considerar otras pruebas según la sospecha específica.

La prueba de naproxeno

La utilidad del naproxeno, el ibuprofeno y la indometacina para reducir la fiebre en pacientes con cáncer es bien conocida, por lo que algunos autores han planteado que la desaparición de la fiebre luego de la administración de estos medicamentos indica una neoplasia y su persistencia indica infección. Sin embargo, el único estudio que evaluó sistemáticamente esta prueba no encontró diferencias significativas en la respuesta entre ambos grupos (55% vs 38% respectivamente).

Tabla 4. | Hallazgos sospechosos

Infeción	Reumatológico
Jóvenes	Mujer en edad reproductiva y mayores de 50
Pérdida de peso	Más de 1 año de enfermedad
Procedimientos, Invasiones, dispositivos, catéteres	Historia personal/familiar de autoinmunidad
Historia de inflamación abdominal	Mialgias (cintura pélvica/escapular y pantorrillas)
Inmunosupresión	Artralgias/artritis
Contacto con animales, personas enfermas, agua o comida contaminada.	Raynaud
Zona endémica para malaria o leishmaniasis visceral (residente o viajero)	Manifestaciones en piel y mucosas
Conductas sexuales de riesgo/drogas IV	Fenómenos visuales
Antibióticos empíricos previos	Cambios en arteria temporal
Soplo cardíaco nuevo/fenómenos embólicos.	Linfopenia
Leucocitosis marcada	Proteinuria
Cultivos positivos en el contexto clínico apropiado	VSG >50 en mayor de 50 años.
Neoplasia	Misceláneo
Ancianos	Polifarmacia
Pérdida de peso	Fiebres periódicas
Cambios en el hábito intestinal	Historia familiar de fiebre recurrente
Saciedad temprana	Exposición a tóxicos
Fumador	Alcoholismo
Exposición a carcinógenos	
Cáncer previo	
Quimioterapia o radioterapia previa	
Adenopatías/masa	
Hematuria	
Pancitopenia	
Eosinofilia	
Pico gamma en electroforesis	
Elevación marcada de LDH	

Tercera fase

Cuando las primeras dos fases de la evaluación no han logrado establecer el diagnóstico, se procede a la tercera fase, que comprende pruebas más invasivas y estudios de imagenología especial. En general, los pacientes que llegan hasta este punto sin diagnóstico tienen causas infrecuentes de FOD. Al igual que en las fases previas, antes de proceder a solicitar paraclínicos se deben reevaluar la historia clínica y los paraclínicos previos, buscando hallazgos que hayan sido pasados por alto.

- Biopsia de médula ósea. Es útil para el diagnóstico de neoplasias hematológicas (leucemias, mieloma múltiple) y enfermedades infecciosas (tuberculosis, histoplasmosis, leishmaniasis, *Salmonella spp.*). La presencia de alteraciones en el hemograma, en especial cuando se encuentran formas inmaduras de la serie mieloide y eritroide (reacción leucoeritroblástica) y más de dos cruces de dacriocitos (eritrocitos con forma de lagrima) es sospechosa de infiltración de la médula ósea.
- Biopsia hepática. La infiltración hepática es común en todas las categorías de FOD. La

Tabla 5. I **Paraclínicos de fase 2 (según la sospecha clínica)**

TAC contrastado/Resonancia de abdomen	ANAs, ENAs, AntiDNA
TAC contrastado de tórax	Factor reumatoide
TAC de tórax de alta resolución	ANCA's
Gammagrafía ósea	Complemento
Baciloscopia, cultivo de esputo para micobacterias, PCR para M. tuberculosis en esputo	Crioglobulinas
Cultivos de sangre y orina para micobacterias	Biopsia de arteria temporal
Ecocardiografía transtorácica/trasesofágica	CPK total
TAC de senos paranasales	Coombs directo
Radiografía panorámica de mandíbula	Crioaglutininas
Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar	Endoscopia o colonoscopia con biopsias
Fundoscopia por oftalmología	Inmunofijación en suero y orina
Estudio y cultivo de otros líquidos corporales (pleural, cefalorraquídeo, articular)	Biopsia de adenopatías
Antígeno urinario de <i>Histoplasma capsulatum</i>	TSH
Serologías específicas: VDRL, CMV, EBV, Rickettsias, Brucella, Bartonella, Toxoplasma, Yersinia, malaria, Virus hepatotropos, etc.	Ferritina (enfermedad de <i>Still</i> principalmente)

biopsia percutánea es una consideración importante cuando existen alteraciones en el perfil hepático, en especial elevación marcada de fosfatasa alcalina con mínima elevación de transaminasas y bilirrubinas (perfil infiltrativo).

- Laparoscopia diagnóstica. Con la disponibilidad de imágenes de alta sensibilidad para patologías abdominales (Resonancia magnética), la necesidad de laparoscopia diagnóstica ha disminuido considerablemente.
- PET-CT con 18-Fluorodeoxiglucosa. El PET-CT con 18-FDG es una modalidad atractiva para el estudio de la FOD, por su capacidad de identificar sitios de actividad metabólica incrementada con una buena resolución espacial, lo que permite seleccionar tejidos susceptibles de biopsia. En los últimos años,

varios estudios (la mayoría retrospectivos y con importantes sesgos) han evaluado su utilidad en FOD, encontrando una alta sensibilidad (88-100%), especificidad variable (23-97%), y en 26-67% de los pacientes contribuyeron de forma significativa al diagnóstico. Su utilidad parece ser mayor en las enfermedades infecciosas y neoplásicas. Estos resultados han llevado a algunos autores a proponer que se realice el PET-CT en fases más tempranas de la evaluación, pero su papel aún es discutido.

Causas principales

A continuación se discuten brevemente las causas más importantes de FOD, con énfasis en las pistas sutiles que llevan a sospechar el diagnóstico.

Infecciones

Tuberculosis. Es la principal causa infecciosa, en especial la forma miliar, ganglionar y renal. La presencia de piuria estéril es sugestiva.

Endocarditis infecciosa. Se debe sospechar en quienes han sido sometidos a procedimientos y en aquellos con soplo cardíaco nuevo o cambiante, en presencia de bacteriemia o manifestaciones embólicas. Los síntomas constitucionales pueden dominar el cuadro.

Absceso intraabdominal o pélvico. Debe sospecharse en los pacientes que han sufrido enfermedades inflamatorias abdominales o han sido sometidos a cirugía. Los síntomas abdominales pueden ser mínimos, en especial en ancianos. La ecografía tiene pobre sensibilidad para este diagnóstico, por lo que ante la sospecha se prefiere la tomografía contrastada o resonancia magnética.

Fiebre tifoidea. Cerca del 50% de los pacientes no presentan síntomas gastrointestinales. La exposición a alimentos contaminados, esplenomegalia, bradicardia relativa y leucopenia son sospechosos. Puede requerir cultivo de médula ósea para el diagnóstico.

Epstein Barr, CMV y toxoplasma. Se manifiestan como síndromes mononucleosicos (adenopatías, faringitis), pero en ocasiones pueden tener manifestaciones mínimas. La presencia de linfocitos atípicos y elevación de transaminasas son sugestivos.

Leishmaniasis visceral. Se presenta con hepatoesplenomegalia (masiva), adenopatías y citopenias. En Colombia se han reportado casos en los departamentos de Bolívar, Córdoba, Cundinamarca, Huila, Norte de Santander, Tolima, Santander y Sucre. Puede presentarse como reactivación, luego de muchos años de abandonar una zona endémica

Brucelosis. Puede presentarse con dolor lumbar y cambios sutiles del estado mental como únicas manifestaciones. El consumo de lácteos no pasteurizados y contacto con ganado son sospechosos.

Malaria. puede presentarse en forma de esplenomegalia malárica hiperreactiva, con fiebre, esplenomegalia masiva y hemolisis. La gota gruesa generalmente es negativa y el diagnóstico se hace por serología IgM para malaria.

Enfermedades reumatológicas

Arteritis de células gigantes. Es la principal causa reumatológica y la principal causa de FOD en ancianos. Puede tener manifestaciones atípicas (tos, pérdida auditiva, claudicación de las extremidades, compromiso aórtico, mesentérico o coronario). 15% pueden tener compromiso limitado a la aorta y la fiebre ser la única manifestación. Debe sospecharse en mayores de 50 años con una VSG elevada (generalmente mayor a 50 mm/h).

Enfermedad de Still del adulto. La fiebre puede preceder a la artritis por semanas o meses hasta en la mitad de los casos; el exantema color salmón evanescente, la odinofagia y la leucocitosis marcada en ausencia de infección sugieren el diagnóstico. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son negativos.

Artritis reumatoide (AR). Puede presentarse como FOD en especial en el contexto de vasculitis reumatoide o síndrome de Felty (AR con esplenomegalia y neutropenia asociadas) y cuando las manifestaciones articulares no son muy marcadas.

Lupus. El paciente puede tener fiebre por la enfermedad o por infecciones. La gran variedad de manifestaciones dificulta el diagnóstico. La presencia de compromiso hepático está en contra de esta posibilidad.

Poliarteritis nodosa. Las manifestaciones clásicas son cutáneas (Ulceras y nódulos) y neurológicas (polineuropatía o mononeuritis múltiple), pero estas pueden ser sutiles o estar ausentes. El dolor marcado en pantorrillas, dolor abdominal e hipertensión renovascular son pistas importantes del diagnóstico.

Neoplasias

Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin). Son la principal causa neoplásica. El LH se presenta como adenopatías regionales, en tanto que el LNH es discontinuo y multifocal. La presencia de prurito (en especial durante el baño -prurito acuagénico- o con el consumo de alcohol), leucopenia o leucocitosis, eosinofilia, ferritina y fosfatasa alcalina elevadas son pistas hacia este diagnóstico.

Leucemias. La fiebre es la manifestación inicial hasta en el 50% de las leucemias linfoblásticas agudas y 15-20% de las leucemias mieloides agudas, y puede ser producida tanto por la leucemia como por infecciones asociadas. Los dolores óseos (en especial el dolor esternal), la infiltración gingival (en leucemia mieloides aguda), las citopenias y la presencia de células inmaduras periférica sugieren el diagnóstico. Algunos pacientes pueden no tener leucocitosis en sangre periférica (leucemia aleucémica). El diagnóstico requiere estudio de la médula ósea.

Otras neoplasias. El mieloma múltiple es una causa infrecuente de FOD. Los carcinomas gastrointestinales, en especial los de colon y páncreas pueden producir pocos síntomas y son difíciles de detectar en la mayoría de estudios de imagen. Los tumores del sistema nervioso pueden producir fiebre por alteración de la termorregulación, cuando afectan el hipotálamo.

Causas misceláneas

Fiebre por medicamentos. Las clases más frecuentemente implicadas son las sulfas, los

antibióticos (en especial betalactámicos), los anticonvulsivantes, los analgésicos y algunos antiarrítmicos. Los pacientes generalmente se ven bien para el grado de fiebre. La presencia de eosinofilia, linfocitos atípicos y elevación de transaminasas sugieren esta posibilidad. Puede presentarse en cualquier momento de la terapia y no todos presentan exantema.

Neutropenia cíclica. Se caracteriza por periodos de neutropenia y fiebre que se presentan periódicamente (por lo general cada 21 días). Entre los episodios el paciente está bien y sin neutropenia. La periodicidad es la principal pista.

Hipertermia habitual. Febrículas (38°C) intermitentes que se presentan en mujeres jóvenes. La causa es desconocida.

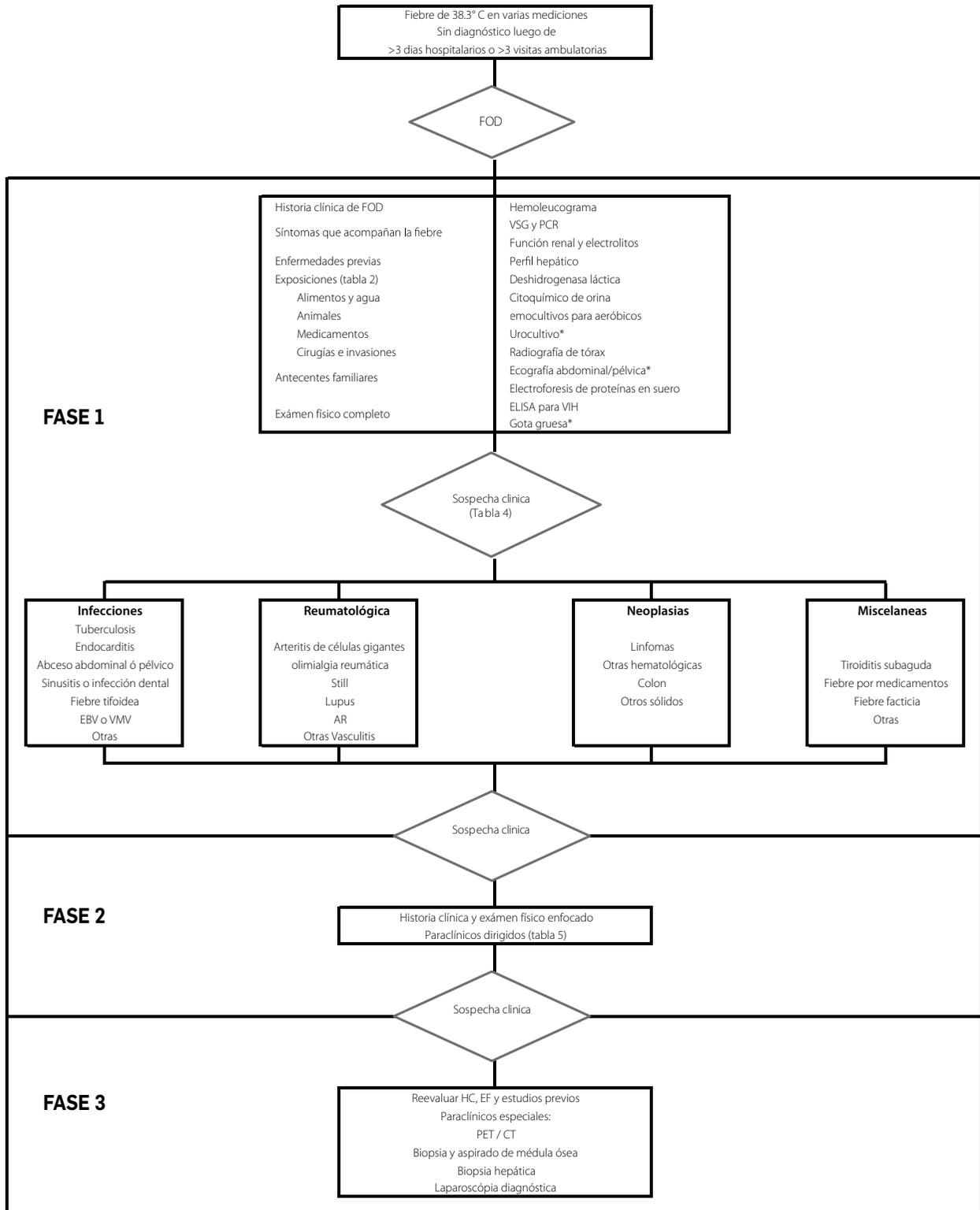
Terapia Empírica

En general las terapias empíricas son inútiles y perjudiciales en el paciente con FOD, pues retardan y dificultan el diagnóstico definitivo. Las excepciones a la regla son los pacientes con fuerte sospecha de tuberculosis (u otra infección) con deterioro grave y acelerado de su estado general; y los pacientes con sospecha fuerte de arteritis de células gigantes y compromiso visual, quienes requieren inicio de esteroides aun antes de la biopsia.

Conclusiones

La fiebre de origen desconocido es un reto diagnóstico incluso para los clínicos más experimentados, por lo que se requiere una aproximación lógica y ordenada, guiada por la historia clínica, y un uso racional y con sustento clínico de las ayudas diagnósticas disponibles, para lograr establecer un diagnóstico oportuno.

Figura 1 I



Lecturas recomendadas

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961 Feb;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
3. Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1137-87.
4. Zenone T. Fever of Unknown Origin in Rheumatic Diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1115-35.
5. Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):867-915.
6. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):51-5.
7. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006 Aug 1;38(8):632-8.
8. Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection [Internet]*. 2003 Dec;31(6):417-20.
9. De La Hoz F, Enrique M, Duran M. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública LEISHMANIASIS Hernán Quijada Bonilla.
10. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA*. 2002 Jan 2;287(1):92-101.
11. Tolia J, Smith LG. Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):917-36.
12. Vanderschueren S, Knockaert DC, Peetermans WE, Bobbaers HJ. Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged febrile illnesses. *Am J Med*. 2003 Nov;115(7):572-5.
13. Sioka C, Assimakopoulos A, Fotopoulos A. The diagnostic role of 18 F fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jun;45(6):601-8.

Diarrea en el paciente con VIH

Oscar Arlex Muñoz Mejía

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Previo al advenimiento de la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés), la diarrea en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue esencialmente consecuencia de infecciones oportunistas y representó una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. Su incidencia y severidad es mas alta a mayor inmunosupresión y por ende mayor carga viral. Por el contrario, en el contexto del uso de antirretrovirales (ARV), control de la replicación viral y aumento de los linfocitos CD4+, las etiologías no infecciosas son la principal causa de diarrea y las etiologías infecciosas son similares a las de individuos inmunocompetentes. (Figura 1).

Tres estudios en la era HAART ofrecen una idea de la prevalencia de diarrea este grupo de pacientes. Siddiqui *et al.* comparó 163 pacientes VIH+ (92% con HAART), con 253 individuos sanos. La diarrea fue cuatro veces mas frecuente en pacientes HIV positivos que en los negativos (28.2% vs 7.1% respectivamente $P < 0.001$). Zingmond *et al.* describió 2 cohortes estadounidenses, reportando diarrea crónica en el 53% de los 3745 pacientes incluidos. Harding *et al.* en Reino Unido evaluó 778 pacientes, (67% con HAART). Encontrando que el 54% experimentó diarrea en los 7 días previos.

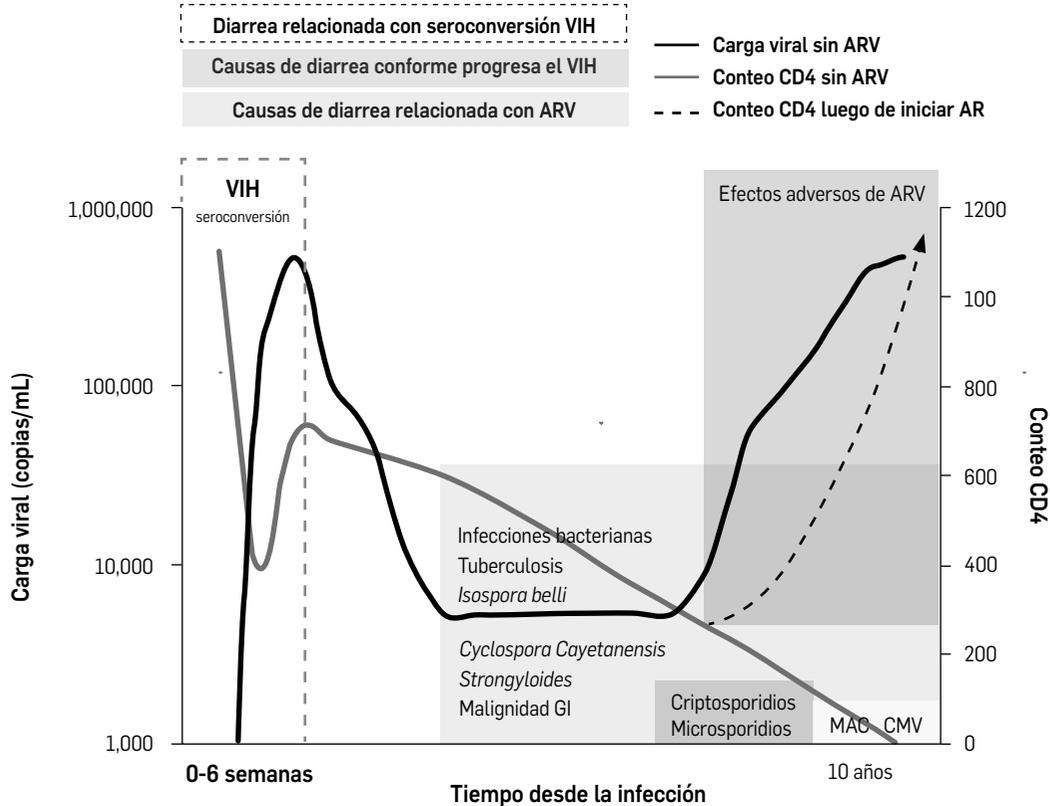
Fisiopatología

El tracto GI es blanco de la infección por VIH, esto se debe a que el intestino alberga la masa mas grande de tejido linfoide del cuerpo humano, el GALT (*gut associated lymphoid tissue*). La infección por HIV genera cambios significativos en la estructura y función inmunológica gastrointestinal. En las primeras semanas de la infección hay depleción de los CD4+ en la lámina propia mucosa, incluso antes de cualquier disminución de CD4+ en la periferia.

La mayor expresión del C-C quimioquina receptor tipo 5 (CCR5) en tracto gastrointestinal, correceptor fundamental para entrada del VIH a los linfocitos CD4, favorece altas tasas de infección linfocitaria, replicación viral y destrucción de los linfocitos CD4+. A pesar del uso de potentes ARV, el VIH persiste en los linfocitos del GALT, incluso luego de la repleción de las células T CD4* en la periferia.

La depleción en la mucosa intestinal de los linfocitos T ayudadores 17 (Th17) - subtipo de las células CD4+ - lleva a alteración de la integridad de la pared mucosa intestinal y aumenta la

Figura 1. | **Causas comunes de diarrea en VIH en relación con el conteo de CD4, carga viral y tiempo desde el inicio de la infección.**



Modificado de: Referencia 6

Figura 1: Causas de diarrea en diferentes estadios de la enfermedad por VIH: luego de la seroconversión, el conteo CD4 se recupera para caer gradualmente en un promedio de 5 años. Las líneas punteadas indican el impacto del inicio de los ARV sobre el conteo de CD4. La sobreposición de las diferentes causas de diarrea al inicio de los ARV subrayan la potencial dificultad diagnóstica en este grupo de pacientes.

translocación de gérmenes y productos microbianos desde el lumen hacia la circulación sistémica, contribuyendo a la activación inmune crónica que se asocia a degeneración de múltiples órganos (ateroesclerosis cardiovascular, daño hepático y declinación neuro-cognitiva).

El VIH puede infectar directamente al enterocito, afectando la diferenciación celular, y alterando su función secretora y absorptiva. Existen proteínas virales con efectos tóxicos en el tracto GI, como la proteína Tat que induce secreción de cloro en el enterocito y en la mucosa colónica, inhibe la proliferación de enterocitos, activa

el estrés oxidativo y la apoptosis. La Gp120 del VIH también puede alterar la secreción de iones y la arquitectura intracelular. La proteína R del VIH (Vpr, del inglés *viral protein R*) se ha asociado a inflamación y alteración de la función barrera en el enterocito.

La hipocloridria, común en individuos VIH+, reduce la barrera de ácido gástrico a la infección por patógenos GI. Adicionalmente, hay un cambio en la composición de la población microbiana en el intestino, contribuyendo al daño de la inmunidad mucosa intestinal. Esta disbiosis consiste en la disminución de la población de

Lactobacillus, *Eubacterium*, *Coprococcus*, y *Blautia*, con el aumento de poblaciones de *Escherichia*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, y *Acinetobacter*.

Diagnóstico

Una adecuada anamnesis y un completo examen físico son fundamentales en el enfoque de estos pacientes. No todos los episodios de diarrea requerirán estudios adicionales, pero a mayor severidad de la diarrea e inmunosupresión será más probable identificar una etiología infecciosa. En pacientes con diarrea aguda (<7 días) sin compromiso sistémico e independiente del valor de CD4, las causas más comunes serán las infecciosas de origen viral, únicamente requerirán manejo sintomático y solo deberán estudiarse aquellos que cursen con deshidratación grave y compromiso del estado general. En casos de diarrea crónica (>28 días) sin alteración de otros órganos o sistemas y con CD4 alto (>200 células por microlitro), disminuirá notablemente la probabilidad de infección y deberá enfocarse como diarrea crónica en individuo inmunocompetente. Cualquier punto de corte sugerido en los CD4 es arbitrario y debe mirarse en el contexto del paciente.

Las infecciones ocasionadas por patógenos entéricos tienen un curso clínico más prolongado y grave en el individuo con VIH. Algunas especies de *Salmonella* son hasta 20 veces más frecuentes en esta población, se asocian a desnutrición como factor predisponente y pueden manifestarse como enfermedad invasiva con alta mortalidad. La Shigelosis pueden causar enfermedad intestinal grave, con tasas de bacteriemia de hasta 50%. La infección por *Campylobacter sp*, se presenta con dolor abdominal, fiebre, diarrea y en ocasiones disentería o proctitis. Cerca del 10% exhibe bacteriemia. El linfogranuloma venéreo (LGV), más frecuente en hombres que tienen

sexo con hombres (HSH), puede causar proctocolitis y llevar a absceso perirrectal, estenosis y fistulización. *Clostridium difficile* es más frecuente en individuos con SIDA avanzado (CD4+ < 50 cel/μL) y debe sospecharse en aquellos con uso reciente de antibióticos, aunque en nuestro medio es una causa infrecuente. Puede causar colitis pseudomembranosa y progresar a megacolon tóxico. El complejo *Mycobacterium avium* es más frecuente en SIDA avanzado, se acompaña de fiebre, pérdida de peso y usualmente afecta el intestino delgado, pero puede afectar la totalidad del tracto GI y con frecuencia invade el sistema reticuloendotelial.

Entamoeba histolytica es cada vez más frecuente asociada a la infección por VIH+, puede causar colitis, ulceración, hematoquezia e incluso megacolon tóxico. La infección por *Cryptosporidium parvum* puede manifestarse como enfermedad diarreica intermitente en estadios iniciales de VIH, o presentarse con diarrea acuosa grave, síndrome malabsortivo o diarrea crónica en aquellos severamente comprometidos. En ausencia de uso de ARV y CD4+ < 300 cel/μL, su incidencia es de cerca de 1 % por año. En el 75% de casos se acompaña por dolor abdominal cólico y en el 25% se presenta náusea y/o vómito. *Cryptosporidium spp* puede causar enfermedad del tracto biliar y ocasionar colecistitis con o sin colangitis y pancreatitis secundaria a estenosis papilar. Similar a *Cryptosporidium spp*, otros parásitos como *Cystoisospora*, *Cyclospora cayetanensis*, y *Giardia lamblia*, afectan el intestino delgado y causar diarrea, dolor abdominal y malabsorción.

Se ha reportado compromiso intestinal y diarrea hasta en el 60% de los pacientes con histoplasmosis invasiva, representando un diagnóstico diferencial en áreas endémicas como Colombia. Afecta especialmente el íleon terminal pero puede afectar cualquier segmento GI. Las microsporidias (previamente consideradas pro-

tozoos), cursan con síndrome diarréico similar otras coccidias y se han relacionado con gran variedad de manifestaciones extraintestinales: ocular, cerebral, muscular, hepático. Existen otros hongos como *Coccidoides immitis* y *Penicillium marneffei* causantes de diarrea crónica pero son infrecuentes en nuestro medio y son endémicos en el sureste de Norteamérica y en el sureste asiático, respectivamente.

Citomegalovirus (CMV) es el virus más frecuentemente asociado a diarrea en el paciente con SIDA, usualmente con CD4 <50 cel/μL. Afecta cualquier segmento GI pero clásicamente genera colitis, que puede cursar con hematoquezia, dolor abdominal, perforaciones o síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso. Las recaídas son comunes y siempre debe vigilarse el compromiso retiniano concomitante. Otros virus frecuentes en el inmunocompetente afectan de igual manera al paciente con VIH. En general se manifiestan con diarrea aguda autolimitada pero pueden llevar compromiso sistémico por deshidratación grave. Norovirus se asocia a brotes especialmente en reclusorios, albergues o sitios concurridos (cruceiros, ancianatos). Rotavirus se presenta de manera estacionaria y puede ocasionar diarrea crónica por malabsorción. Otros como Calicivirus, Adenovirus y Astrovirus se presentan más frecuentemente en niños pero esporádicamente afectan adultos.

Con un adecuado abordaje se puede lograr la identificación del germen causal de la diarrea hasta en el 85% de casos. Se propone realizar el diagnóstico de la diarrea en VIH de manera secuencial y en etapas (figura 2).

Etapas 1: Evaluación del compromiso por patógenos

Caracterizar la duración, cantidad, características de la diarrea y otros síntomas asociados ayudará a definir la necesidad de exámenes

complementarios, hospitalización o el tipo de estudio a solicitar (tabla 1 y 2). Se debe valorar el estado nutricional y el grado de deshidratación. La fiebre objetiva es un indicio importante de etiología infecciosa, pero su ausencia no descarta infección. La diarrea de alto débito, que ocurre día y noche y no se asocia a alimentos (secretora) es altamente sugestiva de infección por coccidias o CMV. Aquella que se asocia a distensión abdominal, meteorismo y esteatorrea sugiere malabsorción por *Giardia spp.* o compromiso pancreático asociado. La hepatoesplenomegalia puede indicar infección por micobacterias, hepatitis, compromiso fúngico o etiología maligna. El examen rectal puede revelar signos de infecciones de transmisión sexual, sangrado, sensibilidad y presencia de masas. Deben revisarse cuidadosamente los antecedentes farmacológicos, historia de viajes, contactos sintomáticos, ingestiones recientes, historia familiar, quirúrgica y social.

Se requiere mínimo de 3 muestras de materia fecal tomadas en un periodo de 10 días. El espécimen debe tener 1-2 gr de muestra y transportarse inmediatamente al laboratorio. Se debe realizar examen microbiológico de huevos y parásitos, tinción tricrómico, *Ziehl-Neelsen* (ZN) y ZN modificado. Dependiendo del contexto clínico, realizar búsqueda de *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp*, *Clostridium difficile* y complejo *Mycobacterium avium*; realizar estudios de detección de antígenos o PCR para protozoos según la sospecha clínica y disponibilidad del estudio diagnóstico.

Se debe medir el grado de inmunosupresión y establecer el espectro de posibles infecciones oportunistas a través del conteo de CD4. La carga viral de VIH ayuda a determinar la respuesta a los ARV, su aumento es el signo más temprano de no adherencia, falla en el tratamiento o resistencia, incluso antes de ocurrir reducción en el conteo de linfocitos CD4.

Etapa 2: Evaluación del tracto gastrointestinal

Si no hay patógenos identificados y la diarrea persiste o es grave, se debe realizar estudio endoscópico e histopatológico del tracto GI para descartar causas observables de diarrea. A mayor inmunosupresión y severidad de la diarrea, menor debe ser el umbral para realizar estudios endoscópicos. Si el cuadro clínico sugiere enteritis, se debe iniciar con EDS superior y biopsias duodenales. Si la sospecha clínica sugiere colitis, aún existe debate con respecto al uso de sigmoidoscopia vs colonoscopia total en estos pacientes. La recomendación general es realizar colonoscopia total con ileoscopia terminal fundamentalmente en casos de diarrea grave o en conteos CD4 menor de 100 cel/ μ L.

Los estudios de imagen abdominal se utilizan cuando hay sospecha de malignidad, de complicaciones por colitis o para valorar enfermedad de la vía biliar.

Etapa 3: Evaluación del régimen HAART

Sospechar como la causa principal de diarrea en quienes utilizan ARV, particularmente cuando es el único síntoma y los CD4 son altos. Las molestias GI dan cuenta de 1/3 de todos los eventos adversos con el uso de ARV, reportándose diarrea grado 2 a 4 hasta en el 19% de pacientes. La diarrea crónica representa un síntoma frecuente, se asocia a discontinuación de la terapia, aumenta el riesgo de resistencia farmacológica y de falla en el tratamiento virológico. Como mecanismos propuestos se incluye el aumento de la conductancia de cloro en los canales calcio-dependientes, apoptosis celular, disminución de la proliferación de células epiteliales, necrosis y cambios en la función de la barrera intestinal. Se reportan incidencias tan altas como en el 28% con el uso de inhibidores de proteasa, 14% con análogos no nucleósidos y hasta 18% con análogos de nucleósidos, este último relacionado con toxicidad mitocondrial.

Tabla 1. | Etiología de la diarrea según clínica y estado de inmunosupresión

Compromiso regional	Intestino delgado (gastroenteritis)	Intestino grueso (Colitis)	Anorectal (proctitis)
Claves clínicas	Deposiciones abundantes, acuosas, claras, fétidas, lientéricas. Distensión abdominal, cólico en abdomen superior o medio, pérdida de peso.	Deposiciones de menor volumen pero mas frecuentes. Tenesmo, Defecación dolorosa y hematoquezia	Tenesmo intenso, disquezia, urgencia
Gérmenes asociados	<i>Salmonella sp</i> ^{a, b} <i>Escherichia Coli</i> (enterotoxigénica y enteropatógena) <i>Cryptosporidium sp.</i> ^{a, c} <i>Microsporidium sp.</i> ^{a, c} <i>Cystoisospora sp.</i> ^c <i>Cyclospora sp.</i> ^c <i>Giardia lamblia</i> (ID alto) <i>Histoplasma capsulatum</i> ^{a, d} <i>Micobacterium Tuberculosis</i> ^{a, d} Rotavirus, Norovirus, Astrovirus	<i>Campylobacter sp.</i> ^{a, b} <i>Shigella sp.</i> ^b <i>Yersinia sp.</i> ^b <i>Escherichia Coli</i> ^b (Enterohemorrágica y enteroinvasiva) <i>Clostridium difficile</i> <i>Entamoeba histolytica</i> ^b Citomegalovirus ^{a, d} Complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^{a, c} Adenovirus	Herpes Virus Simplex ^b <i>Neisseria gonorrhoea</i> ^b <i>Chlamydia trachomatis</i> ^b <i>Treponema pallidum</i>

Modificado de: Referencia 2

^a Afecta cualquier segmento gastrointestinal. Mas frecuente que ocurra donde se lista en la tabla. ^b Asociado a coito anal. ^c Mayor riesgo con CD4 <50cel/uL. ^d Predomina en segmento ileocecal

Etapas 4: Evaluación de otras causas no infecciosas de diarrea

Si ninguna de las etapas diagnósticas anteriores revela la causa de la diarrea, y es persistente, considerar otros diagnósticos diferenciales de diarrea crónica no asociados al VIH (figura 2).

La enteropatía por VIH es una forma idiopática de diarrea crónica. La evidencia histológica de atrofia de vellosidades, hiperplasia de criptas epiteliales e infiltración linfocítica de la lámina propia apoyan el diagnóstico. Se asocia a malabsorción de ácidos biliares y vitamina B12. Puede ocurrir en cualquier fase de la infección por VIH. Se ha observado mejoría notable con HAART, pero puede también ocurrir en pacientes que vienen recibiendo.

El linfoma no *Hodgkin* (LNH) de células B es 60-200 veces más frecuente en VIH, se relaciona principalmente al virus *Ebstein Barr*, y las categorías más frecuentemente asociadas a compromiso GI son los linfomas de *Burkitt* y linfoma difuso de células B.

El sarcoma de *Kaposi*, causado por el *herpes virus 8*, es 2800 veces más frecuente en individuos infectados por VIH sin terapia ARV y hasta 800 veces aún con terapia HAART. Se manifiesta como enfermedad multifocal con compromiso

de la submucosa GI. Puede presentarse con diarrea, sangrado GI (tumor hipervasculizado), perforación y obstrucción.

La pancreatitis secundaria a VIH o a otros agentes infecciosos (ej, hepatitis viral) y no infecciosos (ej didanosina), son causa establecida de pancreatitis crónica, diarrea crónica, esteatorrea y malabsorción de grasas y vitaminas. La insuficiencia pancreática exocrina (elastasa fecal < 200mcg/g) se ha observado hasta en el 45% de individuos VIH+ con diarrea crónica en algunas series de casos. La suplementación con enzimas pancreáticas es relativamente barata y efectiva, por lo que la insuficiencia pancreática debería ser evaluada como parte rutinaria del enfoque de diarrea crónica en VIH.

La neuropatía autonómica es una complicación bien conocida de la infección por VIH. El compromiso GI tiene varias vías de presentación, siendo la diarrea la más angustiosa y debilitante. Puede ocurrir en cualquier estado de la infección por VIH y a diferencia de otras condiciones asociadas a neuropatía autonómica (ej, diabetes), no hay una relación entre la severidad de la neuropatía y la diarrea.

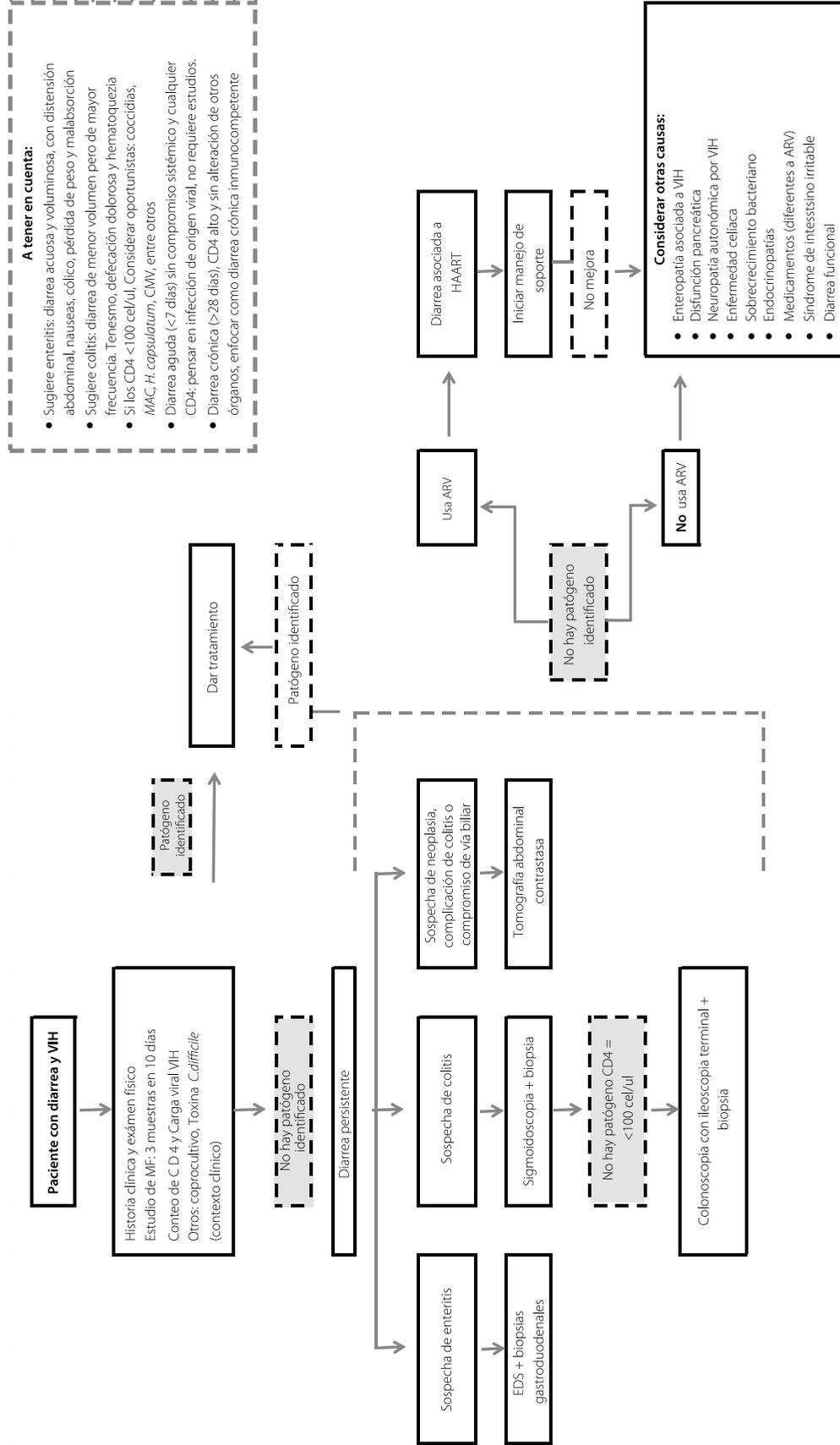
Tabla 2. | **Criterios de clasificación de la diarrea en VIH según gravedad.**

Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Grave	Grado 4 Potencialmente mortal
Episodios transitorios o intermitentes de MF no formada o un aumento ≤ 3 deposiciones en 24 horas	Episodios persistentes de MF no formada a líquida o un aumento de 4-6 deposiciones en 24 horas	Diarrea sanguinolenta o un aumento de ≥ 7 deposiciones en 24 horas o requerimiento de hidratación IV	Consecuencias potencialmente mortales. Ej: choque hipovolémico

Modificado de: Referencia 2

Abreviaturas: MF: materia fecal; IV: intravenosa

Figura 2: | Algoritmo de enfoque diagnóstico en el paciente con diarrea y VIH.



Propuesta del autor. **EDS:** endoscopia digestiva superior; **SRE:** sistema retículo endotelial; **ARV:** antiretrovirales, **MAC:** complejo *Mycobacterium Avium*, **CMV:** citomegalovirus

Tratamiento

El tratamiento de la diarrea dependerá de la causa subyacente. La tabla 4 resume el tratamiento de las causas más frecuentes de diarrea infecciosa en VIH. En las formas no infecciosas existen medidas farmacológicas y no farmacológicas de soporte pero con poca evidencia que apoye su uso. Pueden iniciarse agentes antimotilidad tipo difenoxilato + atropina (lomotil®) o loperamida, aunque este último interacciona con algunos ARV limitando su uso.

El agente antisecretor crofelemer (Fulyzaq®), fue aprobado por la FDA en 2012 para el manejo sintomático de la diarrea no infecciosa y uso de ARV. Actúa reduciendo la secreción de cloruro y agua en el epitelio intestinal por la inhibición del AMPc en los canales de cloro activados por calcio y los reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CaCC y CFTR por sus siglas en inglés). El estudio ADVENT demostró su eficacia y seguridad en 374 individuos VIH+ con diarrea no infecciosa y CD4 >100 cel/uL. Demostró reducción de la diarrea (≤ 2 deposiciones acuosas por semana por al me-

nos 2 a 4 semanas comparado contra placebo: 17.6% versus 8% respectivamente, $p= 0.01$). No hubo interacciones con ARV, fue mínimamente absorbida y no tuvo impacto negativo en los parámetros clínicos de inmunidad (CD4 o carga viral). En la actualidad no se comercializa en Colombia.

Conclusiones

La diarrea es una complicación común en la infección por VIH. El diagnóstico diferencial es amplio y requiere de una completa anamnesis y examen físico. La diarrea de origen no infeccioso secundario al uso de ARV representa la causa más común en la era HAART, pero se desconoce la epidemiología local actual. El tratamiento dependerá de la causa subyacente. La diarrea de origen infeccioso requerirá manejo antimicrobiano específico. Para la diarrea no infecciosa solo existe el tratamiento de soporte. El Crofelemer ha demostrado reducir significativamente los síntomas asociados a diarrea no infecciosa, lo que probablemente mejorará la calidad de vida y la adherencia a los ARV.

Tabla 3: | Tratamiento de causas mas frecuentes de diarrea infecciosa en VIH

Patógeno	Tratamiento	Alternativa
Protozoos		
<i>Cryptosporidium</i>	Nitazoxanida 500-1000mg c12h por 14 d	Paromomicina 500mg c6h por 14 d
<i>Cyclospora sp.</i>	TMP/S 160/800mg 1 tab c12h por 10 d	Ciprofloxacina 500mg c12h por 7 d
<i>Cystospora Belli</i>	TMP/S 160/800mg 1 tab c12h por 10 d	Ciprofloxacina 500mg c12h por 7 – 10 d, luego 3 veces por semana
<i>Giardia Lamblia</i>	Metronidazol 250mg c8h por 5 d	Tinidazol 2 gr dosis única
Virus		
Cltomegalovirus	Ganciclovir 5mg/k IV c12h por 3-4 sem Valganciclovir 900mg c12h por 3-4sem,	Foscarnet 60mg/k IV c8h por 2-3 sem
Herpes simplex	Aciclovir 200-800 mg 5 veces/día por 7-14 d	Foscarnet 40mg/k IV c8h por 3 sem
Bacterias		
<i>Salmonella sp.</i>	Ceftriaxona 1-2g c24h por 7 d Ciprofloxacina 500mg c12h por 7 d	Amoxicilina 1g c8h por 7-14 d TMP/S 160/800 1 tab c12h por 10-14 d
<i>Shigella flexneri</i>	Ciprofloxacina 500mg c12h por 3 - 7 d Ampicilina 500mg c6h por 5 d	TMP/S 160/800 1 tab c12h por 3-14 d Ceftriaxona 1-2g c24h por 7 d
<i>Campilobacter jejuni</i>	Eritromicina 500mg c6h por 7 d	Tetraciclina 500mg c6h por 7 d
<i>Clostridium difficile</i>	Ciprofloxacina 500mg c12h por 7 d Metronidazol 500mg c8h por 7-10 d	Vancomicina 125mg c24h por 10-14 d
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	HRZE por 2 meses, seguido de HR por 4 meses mas (dosis según el peso)	
<i>Mycobaterium avium complex</i>	Claritromicina 500mg c12h + Etambutol 15-25mg/k c24h	Azitromicina 500-600mg c24h + etambutol
Hongos		
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Anfotericina B 0.7mg/kg IV c24h por 3 sem, luego Itraconazol 200mg c12h por mínimo 1 año y hasta tener mas de 150 CD4/uL	Itraconazol 200mg c8h por 3 d, seguido de 200mg c12h por 12 meses.

Modificado de: Referencia 8

Abreviaturas: h: horas; d: días; Sem: semanas. **HRZE:** Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (P), Etambutol (E); TMP/S: Trimetoprim/sulfametoxazol

Lecturas recomendadas

1. Dikman A, Schonfeld, E. Human Immunodeficiency Virus-Associated Diarrhea: Still an Issue in the Era of Antiretroviral Therapy. *Dig Dis Sci* (2015) 60:2236–2245.
2. MacArthur R. Management of Noninfectious Diarrhea Associated With HIV and Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Manag Care*. 2013;19(11 suppl):S238-S245.
3. Clay, P, Crutchley R. Noninfectious Diarrhea in HIV Seropositive Individuals: a Review of Prevalence Rates, Etiology, and Management in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Ther* (2014) 3:103–122
4. Logan C, Beadsworth B. HIV and diarrhoea: what is new?. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:486–494.
5. MacArthur R, DuPont H. Etiology and Pharmacologic Management of Noninfectious Diarrhea in HIV-Infected Individuals in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(6):860–7.
6. Feasey N, Healey P. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 587–603.
7. Castro J, Chin-Beckford N. Crofelemer for the symptomatic relief of noninfectious diarrhea in adult patients with HIV/AIDS on anti-retroviral therapy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015. 8(6), 683–690.
8. Smith, F.D. Complications of HIV/AIDS and other secondary Immunodeficiencies. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG et al, editors. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, Vol 1 6th Edition United Kingdom: Wiley Blackwell; 2016. P 2278-2296.
9. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. United States: McGraw-Hill. 2015. P: 1215-1285.
10. Andrew, E. Human Immunodeficiency Virus-Associated Diarrhea: Still an Issue in the Era of Antiretroviral Therapy. *Dig Dis Sci* (2015) 60:2236–2245.

Enfermedad neurológica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Sandra Milena Campo Sánchez

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se ha convertido en una pandemia con 37 millones de infectados actualmente, la mayoría residentes en países de bajos y medianos ingresos y pertenecientes a grupos de alto riesgo como hombres que tienen sexo con hombres, trabajadores sexuales, prisioneros y usuarios de drogas intravenosas que están en la edad más productiva de la vida (15-49 años).

La enfermedad neurológica en la infección por VIH previo al uso de la Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva (HAART) era la manifestación inicial en el 10% de los pacientes, 30-50% de los mismos la desarrollaban en el curso de la enfermedad y 80% tenían hallazgos en la autopsia, sin embargo, después de HAART, su incidencia ha disminuido y ha cambiado el espectro de la misma.

Al enfrentarse a un paciente con VIH y síntomas neurológicos es importante tener en cuenta algunos aspectos iniciales para el enfoque: 1. Posible focalización anatómica de acuerdo con la clínica. 2. Duración de los síntomas (aguda, subaguda o crónica). 3. Estado de inmunosupresión del paciente. 4. Otras condiciones que puedan sugerir alguna etiología en particular como otras infecciones de transmisión sexual en usuarios de drogas intravenosas y el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS) secundario al inicio del tratamiento antirretroviral. 5. La posibilidad de que el paciente presente entidades diferentes a infecciones oportunistas como es el caso del Accidente Cerebrovascular (ACV) y las encefalopatías tóxicas y metabólicas. Una vez se tenga la imagen cerebral, las características de la(s) lesiones y su localización ayudarán a definir los estudios adicionales a realizar y a encontrar la etiología del cuadro. Adicionalmente, los pacientes

pueden presentar mielopatía y alteraciones del Sistema Nervioso Periférico (SNP) que se describirán brevemente.

Alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC)

De acuerdo con la localización anatómica podemos dividir las alteraciones en difusas y focales (ver figura 1):

Alteraciones difusas

Se caracterizan por presentar alteraciones cognitivas y disfunción motora simétrica, no hay signos focales. Puede o no haber alteración del estado de consciencia.

Meningitis aséptica

Puede presentarse durante el síndrome retroviral agudo con cefalea, rigidez de nuca, fiebre, náuseas y vómito. El Líquido Ceforraquídeo (LCR) muestra pleocitosis de predominio linfocitario (10-100 células/ μ l). El tratamiento es sintomático, ya que es una condición autolimitada y aunque puede recurrir en cualquier momento durante la enfermedad, es de buen pronóstico.

Neurosífilis

Hasta en el 6% de los pacientes con VIH, se puede presentar en cualquier momento de la enfermedad y produce múltiples cuadros como meningitis con parálisis de pares craneales, enfermedad meningovascular con ACV o arteritis, demencia con parálisis general, *tabes dorsalis* y

neuropatías periféricas, asemejándose así a los trastornos que el VIH *per se* puede producir. La meningitis sifilítica se presenta como otras meningitis con cefalea, confusión, náusea, vómito y rigidez de nuca, pueden coexistir hallazgos periféricos como el rash de la sífilis secundaria. En el LCR hay pleocitosis, hiperproteíorraquia, aumento de Inmunoglobulina G (IgG) y bandas oligoclonales, todo lo cual puede estar presente en pacientes con VIH sin neurosífilis, principalmente si tienen carga viral positiva en LCR. Para el diagnóstico se prefiere la prueba reagínica pues el Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) tiene sensibilidad muy variable (30-70%). El tratamiento es penicilina cristalina 4 millones unidades/4 horas por 10-14 días y en los alérgicos ceftriaxona 2 gr/día por 14 días. Se debe realizar seguimiento con LCR cada 6 meses hasta que la pleocitosis desaparezca y el VDRL o la prueba reagínica sean no reactivos.

Meningitis por *Cryptococcus neoformans*

La causa más frecuente de meningitis, se presenta principalmente en pacientes con ≤ 100 CD4. La mayoría de los pacientes presentan cefalea y fiebre, hay signos meníngeos en $\leq 40\%$, y puede haber alteración del estado de consciencia. El LCR tiene una presión de apertura muy elevada, pleocitosis, hiperproteíorraquia, hipoglucoorraquia en 50% de los casos y tinta china positiva en el 60-80%, además, se encuentra látex para el Antígeno (Ag) de *Cryptococcus* positivo en sangre y LCR. El tratamiento consiste en una fase de inducción con anfotericina B (3-4 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día) por 2 semanas seguida de una consolidación con fluconazol 400 mg/día por 8 semanas y un mantenimiento con fluconazol 200 mg/día por mínimo 1 año hasta la recuperación inmunológica (≥ 100 CD4) y carga viral indetectable con HAART por 3 meses. Debido al aumento de la presión intracraneana, pueden requerir punción lumbar (PL) repetida o derivaciones de LCR. La HAART se debe iniciar 2-10 semanas después del inicio del tratamiento por el riesgo de que se presente el IRIS.

Meningitis tuberculosa

Más de 1 millón de personas están coinfectadas por VIH y tuberculosis. La tuberculosis de SNC se puede presentar como meningitis, tuberculomas, abscesos y lesión de médula espinal. La meningitis tuberculosa es la manifestación más frecuente, tiene un curso subagudo y se presenta con fiebre, cefalea, alteración de consciencia, meningismo y parálisis de pares, puede haber signos focales como hemiplejía y frecuentemente tienen tuberculosis diseminada o afectación extrameníngea (50%). En el LCR hay pleocitosis, hiperproteíorraquia e hipoglucoorraquia.

La sensibilidad de la tinción para Bacilo Ácido-Alcohol Resistente (BAAR) es de sólo 10-20% y la del cultivo llega al 50%. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* puede ser útil para el diagnóstico rápido pero su sensibilidad es 50-60%. El manejo se instaura con la sospecha por clínica y el LCR, es una primera fase de 2 meses con un tetraconjugado y una segunda de 9-12 meses con biconjugado y se agrega esteroide al manejo agudo para disminuir mortalidad. La HAART se debe iniciar 8 semanas después del inicio del tratamiento por el riesgo de que se presente el IRIS.

Trastorno neurocognitivo asociado al VIH

Se presenta en el 15% de los pacientes, puede ser manifestación inicial en el 3-10% y es la manifestación neurológica más prevalente en los pacientes con HAART y supervivencia más prolongada. Su espectro va desde déficit cognitivo leve hasta demencia y es producido por el VIH *per se*. Se divide en 3 categorías: el déficit neurocognitivo asintomático, el leve y la demencia asociada al VIH. En el asintomático hay fallas en 2 dominios de pruebas neuropsicológicas, sin hallazgos clínicos, pueden progresar hasta hacerse sintomáticos, aunque el curso de la enfermedad es variable. En el leve, además, hay afectación de la vida diaria con menor productividad laboral, puede haber alteraciones de la marcha, temblor y alteraciones en la motricidad fina. La demencia es subcortical con déficit cognitivo similar al del Parkinson o el Huntington. El LCR tiene pleocitosis e hiperproteíorraquia y las imágenes muestran atrofia subcortical difusa. El tratamiento es el del VIH, pero muchos no mejoran completamente a pesar del manejo debido a la pobre penetración de la mayoría de los antirretrovirales a cerebro y una respuesta inflamatoria que se da tempranamente y puede llevar a daño neuronal.

Encefalitis por Citomegalovirus (CMV)

Se presenta en pacientes con CD4 ≤ 50 . Puede causar encefalitis, polirradiculitis, mielitis y retinitis. Se presenta de manera subaguda con letargia, confusión, alteraciones de la marcha, cefalea y puede haber convulsiones, parálisis de pares y ataxia, así como infección concomitante en otros sitios. El diagnóstico se realiza con PCR en LCR (sensibilidad del 95%). Las imágenes muestran hiperintensidades lineales periventriculares, generalmente simétricas. El LCR tiene pleocitosis e hiperproteíorraquia, pero puede ser normal. El tratamiento es con ganciclovir 5mg /kg/12horas más foscarnet 90 mg/kg/12horas por 3-6 semanas y HAART 2 semanas después del inicio del tratamiento. El mantenimiento es con valganciclovir 900 mg/día.

IRIS

Representa una respuesta exagerada del sistema inmune recuperado a Ag residuales de oportunistas tanto vivos como muertos. Puede ocurrir en cualquier órgano. Los principales predictores son un conteo muy bajo de CD4, la presencia de una infección oportunista y una recuperación inmune rápida medida indirectamente por la caída de la carga viral. Hay 2 tipos: paradójico en el que el paciente fue tratado para una infección oportunista y presenta empeoramiento paradójico de la clínica después del inicio de HAART y el desenmascarado en el que el paciente no tenía infección oportunista reconocida y presenta deterioro neurológico de *novus* con HAART. Los patógenos más asociados son *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *virus JC*, *CMV*, *Virus Herpes Simplex (HSV)*, *Pneumocystis jirovecii* y es raro con *Toxoplasma gondii* y *Epstein Barr* (linfoma primario del SCN) y a veces por el VIH *per se*. La mayoría de pacientes con IRIS no requieren tratamiento específico, pero aquellos con compromiso grave del sistema nervioso requieren manejo con esteroides a altas dosis.

Otras

Cabe recordar que los pacientes pueden presentar otras meningitis bacterianas (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, etc.), encefalopatías tóxicas (sedantes, narcóticos, etc.), encefalopatías metabólicas (falla renal, hepática, hipoxia, etc.), encefalitis por VHS con presentación atípica respecto a la de los inmunocompetentes, encefalitis por VIH, cefalea por VIH sin infección ni alteraciones del LCR, con características y manejo similares al de la migraña.

Alteraciones focales

Se caracterizan por la presencia de signos y síntomas focales como hemiparesia, hemianopsia, afasia, apraxia (hemisféricas), vértigo, ataxia, diplopia, signos piramidales (cerebelosos o de tallo). Pueden aparecer como lesiones con efecto de masa.

Toxoplasmosis cerebral

Se produce por la reactivación de la infección latente. Era muy prevalente al inicio de la epidemia, ha disminuido por el uso de Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*, que también es activa contra *T. gondii*, y al uso de HAART. Sin embargo, sigue siendo la complicación neurológica más frecuente en pacientes con recuentos de CD4 bajos (≤ 100). Se presenta de manera subaguda con cefalea, confusión, fiebre, letargo, convulsiones en el 30% y el 70% tiene signos focales como

hemiparesia, parálisis de pares, ataxia y déficit sensitivo. La serología es positiva (IgG) en la mayoría de casos, con IgM generalmente negativa, por lo que si la IgG es negativa el diagnóstico es menos probable. Las alteraciones del LCR son inespecíficas (pleocitosis e hiperproteínoorraquia) y se puede realizar PCR en LCR, con sensibilidad del 50-98%. La resonancia magnética (la técnica más sensible) y la tomografía contrastada con cortes tardíos muestran las lesiones hipodensas, con realce en anillo en el 90% y múltiples en el 75%, ubicadas en la unión corticomedular, sustancia blanca y ganglios basales, con edema alrededor y produciendo efecto de masa. Con el diagnóstico presuntivo se inicia el manejo con pirimetamina 200 mg/día, luego 75 mg/día y sulfadiazina 1.5 gr/día con ácido fólico por 6 semanas, sin embargo, en nuestro medio no disponemos de los mismos, por lo que el manejo se realiza con TMP/SMX 5 mg/kg y 25 mg/kg/12horas. Los esteroides se deben reservar para pacientes con efecto de masa e hipertensión intracraneana, ya que pueden enmascarar la evolución del cuadro (disminuye los síntomas) y otros diagnósticos como el linfoma primario de SNC que responde a los mismos. La terapia de mantenimiento es con TMP/SMX hasta que el paciente reciba HAART, tenga carga viral indetectable y $CD4 \geq 200$ por 6 meses.

Linfoma primario del SNC

Se presenta en 2-6% de los pacientes, especialmente con $CD4 \leq 50$. La variedad más frecuente es el linfoma difuso de células B grandes. Se presenta de manera subaguda con confusión, letargo y alteraciones de la memoria iniciales y luego signos focales como hemiparesia, afasia, convulsiones y parálisis de pares, generalmente no hay fiebre ni cefalea, lo que ayuda a diferenciarlo de la toxoplasmosis cerebral, cuyas lesiones son casi idénticas. El LCR tiene hallazgos inespecíficos (pleocitosis e hiperproteínoorraquia), se debe hacer citología en busca de células malignas y citometría de flujo que tiene mayor sensibilidad. La mayoría se asocian a infección por *Epstein Barr*, y la PCR se puede usar tanto para diagnóstico como para seguimiento, especialmente en pacientes en los que no se va a realizar biopsia. Las imágenes muestran lesiones que pueden ser múltiples o no y con realce en anillo indistinguible del de las lesiones de la toxoplasmosis cerebral, se localizan más en el cuerpo calloso, la sustancia blanca periventricular y la corteza y pueden ejercer efecto de masa. La tomografía por emisión de positrones ha mostrado utilidad para diferenciar ambas entidades. La biopsia cerebral da el diagnóstico final. El tratamiento es con esteroide y dosis altas de metotrexate, así como HAART, la radioterapia que una vez se usó ampliamente, ha mostrado que no mejora significativamente la supervivencia, por lo que se reserva para algunos casos puntuales.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Es una enfermedad desmielinizante producida por el virus JC, su incidencia ha disminuido con la introducción de la HAART. Ocurre como una reactivación en pacientes con $CD4 \leq 100$, aunque también con conteos mayores. Se presenta de manera subaguda con signos focales como ataxia, hemiparesia, alteraciones del movimiento, alteraciones cognitivas o comportamentales y alteraciones visuales corticales, puede haber convulsiones, la cefalea es inusual. El diagnóstico se hace con PCR para el virus JC en LCR con sensibilidad de 76%, el cual tiene hallazgos inespecíficos (pleocitosis e hiperproteínoorraquia). Las imágenes muestran áreas multifocales asimétricas o simétricas de desmielinización de la materia blanca que no abarcan territorios vasculares, no producen efecto de masa y no realzan con el contraste. La mortalidad es alta y el único manejo que hay es la HAART.

Accidente cerebrovascular

Se presenta en 1-5% de pacientes y hasta 34% en autopsias. Se puede producir por varios mecanismos: infecciones oportunistas (*Mycobacterium tuberculosis*, sífilis, *Varicela zoster*), vasculopatía, cardioembolia y coagulopatía. Además la inflamación crónica, los antirretrovirales y la mayor sobrevivencia llevan a una mayor prevalencia de factores de riesgo convencionales como hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. Los pacientes son más jóvenes y es más frecuente el isquémico que el hemorrágico. Aunque la presentación clínica con déficit focal es usual, también hay presentaciones atípicas con confusión, fiebre, pérdida de la conciencia y déficit focal progresivo. Se deben realizar imágenes y paraclínicos pertinentes

para descartar causas tratables como infecciones oportunistas. El manejo agudo con trombolisis no está bien establecido en esta población, así como el uso de medicamentos para prevención secundaria en ausencia de factores de riesgo convencionales, por lo tanto la decisión debe ser individualizada.

Otras

Existen otras entidades que se pueden presentar con focalización como son la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculomas), *Nocardia asteroides*, hongos (*Aspergillus spp*, *Mucorales*, *Candida spp*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) o parásitos (*Entamoeba*, *Trypanosoma cruzi*), así como lesiones macronodulares por CMV y gliomas.

Mielopatía Vacuolar

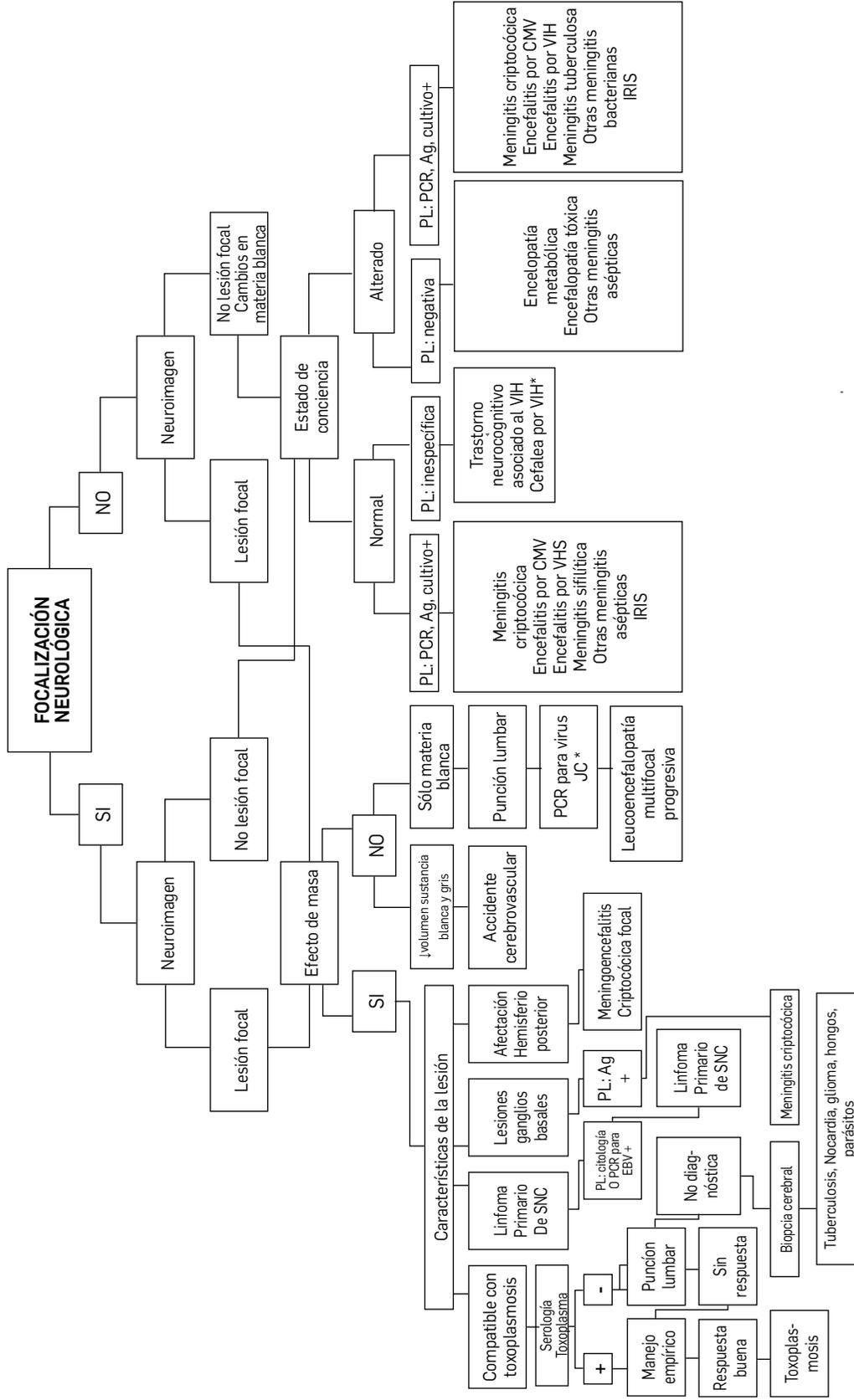
Se encuentra en el 17-46% de autopsias. Es una manifestación de enfermedad avanzada. Se presenta con debilidad, espasticidad y alteraciones sensitivas en miembros inferiores, impotencia sexual e incontinencia urinaria y fecal, siendo progresivas y llevando a parálisis, sin nivel sensitivo. El LCR tiene hallazgos inespecíficos y las imágenes de la médula espinal son normales. El diagnóstico es de exclusión. Clínica y patológicamente es similar a la degeneración subaguda combinada producida por la deficiencia de vitamina B12 que es frecuente en estos pacientes. El manejo es sintomático y con HAART, aunque no está bien establecido.

Tabal 1. I Alteraciones del SNP

Enfermedad	Evolución	Etiología y patogénesis	Clínica	Paraclínicos	Manejo
Polineuropatía distal simétrica	Meses	Desconocida (toxicidad por HAART?)	Dolor simétrico, sensación urente en pies y dedos, entumecimiento, sin debilidad, reflejos aquilianos ausentes o disminuidos	Velocidad de Neuroconducción/Electromiografía (VNC/EMG): neuropatía axonal	Sintomático (analgésicos, anticonvulsivos, antidepresivos)
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria	Aguda: 4 semanas Crónica: ≥ 8 semanas	Auto-inmunidad	Debilidad ascendente rápida con arreflexia generalizada, sensibilidad relativamente conservada	VNC/EMG: polineuropatía desmielinizante LCR: pleocitosis, hiperproteorraquia y cultivos negativos	Ig intravenosa, plasmaféresis
Mononeuritis multiplex	Variable (semanas a meses)	CMV y vasculitis	Déficit motor o sensitivo asimétrico	VNC/EMG: defectos multifocales asimétricos LCR o biopsia de nervio para descartar CMV	Para CMV si $CD4 \leq 50$
Polirradiculopatía progresiva	Días a semana	CMV	Debilidad rápida y entumecimiento en miembros inferiores y área perineal con reflejos rotulianos y aquilianos \downarrow o ausentes	VNC/EMG: afectación de raíces nerviosas en múltiples niveles LCR para descartar CMV	Ganciclovir + foscarnet para CMV

Tomado de: Bilgrami M, O'Keefe. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1321-44.

Figura 1: | Enfoque enfermedad neurológica en VIH



Tomado y modificado de: Spudis S, Price R. Neurological disease. En: Dolim R, Masur H, Saag M, editors. Churchill Livingstone:2008. p. 1075-1101.

Lecturas recomendadas

1. Spudiins. Neurological disease. En: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. Churchill Livingstone;2008. p. 1075-1101.
2. Siddiqi O, Koralnik I. Enfermedades neurológicas causadas por el VIH tipo 1 e infecciones oportunistas. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. Elsevier; 2015. p. 1651-1667.
3. Bilgrami M, O'Keefe. Handb Clin Neurol. 2014;121:1321-44.
4. Gabbai A, Castelo A, Bulle A. Handb Clin Neurol. 2013;115:515-29.
5. Bhatia N, Chow F. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16:62-71.
6. Veltman J, Bristow C, klausner J. J Int AIDS Soc. 2014;17:1-10.
7. Clifford D, Ances B. Lancet Infect Dis. 2013;13:976-86.
8. Singer E, Thames A. Neurol Clin. 2016;34:33-53.
9. Singer E, Valdes-Sueiras M, Commins D, et al. Neurol Clin.2010;28:253-275.
10. Tan I, Smith B, von Gelder G, et al. Lancet Neurol. 2012;11:605-17.
11. Nath A. Continuum (Minneap Minn). 2015;21(6):1557-1576.
12. Saylor D, Dickens A, Sacktor N, et al. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):309-23.

Síntomas respiratorios en el paciente con VIH: enfoque práctico

Daniel Montoya Roldán

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia, residente Medicina Interna III año Universidad Pontificia Bolivariana.

Guillermo Salazar Villa

Médico y Cirujano Universidad Pontificia Bolivariana, residente Medicina Interna III año Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

El enfoque del paciente con VIH y síntomas respiratorios es determinante en el servicio de urgencias, dado que pueden presentar alteraciones respiratorias de diversa índole; si bien el primer paso es descartar alguna infección oportunista; las infecciones por gérmenes comunes son más frecuentes en esta población, por esto se debe realizar un abordaje diagnóstico basado en el cuadro clínico, tiempo de evolución, el grado de inmunosupresión determinado por el conteo de CD4+ y los hallazgos radiográficos. Sin olvidar que hay otro grupo de enfermedades pulmonares no infecciosas que pueden ser frecuentes y que pueden estar asociadas al mayor riesgo de complicaciones derivadas del tabaquismo como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o neoplasias (Sarcoma de *Kaposi*, linfoma no *Hodgkin* y carcinoma bronco génico).

En este capítulo se mencionarán las herramientas útiles para el enfoque y diagnóstico de los pacientes VIH positivos con afectación pulmonar ; sin incluir las estrategias específicas de tratamiento dado que se escapan a los objetivos de esta revisión.

Epidemiología

En los pacientes ambulatorios VIH positivos la causa más frecuente de compromiso respiratorio es la bronquitis y las infecciones respiratorias superiores; no obstante los aquellos que requieren hospitalización presentan epidemiología diferente, predominando en estos la neumonía bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*), y la neumonía por *Pneumocystis spp.*, en menor proporción virus, micobacterias y hongos que varían según la prevalencia geográfica, así mismo se debe resaltar que la causa más frecuente de ingreso a unidad de cuidado crítico es la falla ventilatoria cuyo germen causal más importante es *Pneumocystis spp*, seguido de neumonías bacterianas. En el caso de Colombia es nece-

sario sospechar tuberculosis o histoplasmosis debido a su prevalencia en nuestro medio y no pasar por alto que pueden coexistir más de un germen oportunista simultáneamente.

Cuadro clínico

Los síntomas respiratorios suelen ser más frecuentes a medida que cae el recuento de linfocitos CD 4+, hay algunos aspectos claves que pueden orientar a determinadas etiologías y que deben indagarse a profundidad durante el interrogatorio, sin embargo, el elemento fundamental a definir es la estabilidad hemodinámica y el grado de dificultad respiratoria, dado que de esto va a depender la necesidad de manejo emergente.

- Tos y expectoración: es frecuente que la bronquitis crónica y la neumonía produzcan expectoración purulenta y aumento en cantidad del mismo, a diferencia de la neumonía por *Pneumocystis* donde predomina la tos seca no productiva.
- Tiempo de evolución: las neumonías bacterianas suelen ser cuadros agudos de 3 a 5 días de duración de los síntomas y rápida evolución, a diferencia de cuadros subagudos que varían entre 2 y 4 semanas mas característicos de neumonías por *Pneumocystis* spp, este último suele manifestarse como una disnea progresiva y puede tener como indicador una prueba muy sensible pero poco específica es la desaturación de oxígeno con el ejercicio.
- Síntomas constitucionales: la fiebre, sudoración nocturna y la pérdida de peso cuando se asocian a los síntomas respiratorios pueden orientar a diseminación sistémica de la enfermedad, condiciones infecciosas como tuberculosis o infección fúngica y neoplásicas como linfoma.

- Adenopatías y hepatoesplenomegalia: sugieren enfermedad diseminada, entre estas es fundamental descartar la presencia de tuberculosis o enfermedad micótica como histoplasmosis, también pueden corresponder a linfoma no Hodgkin.
- Cefalea: la presencia de síntomas respiratorios asociados a cefalea, principalmente en pacientes con CD4+ menores a 200, debe obligar a descartar la presencia de *Cryptococcus neoformans*, el cual puede producir meningitis y tiene como puerta de entrada los pulmones.

Aspecto general

Puede parecer algo superficial, pero es tal vez uno de los criterios mas importantes para definir la gravedad. Aquellos que se presentan con disnea franca, hipoxemia, deterioro ventilatorio o sépticos van a requerir un manejo urgente con hospitalización para estudios adicionales, las condiciones que pueden con mayor probabilidad presentar manifestaciones similares son la neumonía por *Pneumocystis* y las neumonías bacterianas, estas dos etiologías son las responsables de la mayoría de hospitalizaciones en unidades de cuidado intensivo debido a falla ventilatoria, por lo que ante la presencia de mal estado general y dificultad respiratoria se deben descartar ambas, aunque igualmente se pueden encontrar *Cryptococcus*, *Citomegalovirus* y *Mycobacterium tuberculosis* entre otras. Se debe realizar rápidamente el traslado a unidades de cuidado crítico en quienes tengan indicación, dado que el retraso en el mismo se relacionan con incremento en la mortalidad.

Un paciente que luce en buen estado general, estable y con síntomas respiratorios leves, sin compromiso de su mecánica ventilatoria obliga a recordar que condiciones como la EPOC y la

bronquitis crónica son prevalentes y usualmente no requieren hospitalización; sin embargo, se debe hacer un descarte imaginológico de Tuberculosis, Linfoma, carcinoma broncogénico y sarcoma de Kaposi.

Radiología

El estudio radiográfico con placa simple de tórax puede ser de gran utilidad, aunque no hay hallazgos patognomónicos de una u otra etiología, si pueden ser orientativos y cobran mayor validez al interpretarlos a la luz de un adecuado examen físico e interrogatorio.

La neumonía bacteriana es la etiología más frecuente y sus hallazgos radiográficos en el paciente con VIH, no difieren de los de la población no infectada; 71% va a presentar distribución local y 29% difusa, en cuanto al patrón, 55% pueden presentar infiltrado lobar o consolidación y alrededor del 20% se manifestará con infiltrado intersticial; pudiendo acompañarse de derrame pleural y en menor medida adenopatía intra torácica. El microorganismo más común asociado a consolidación es *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Haemophilus influenzae*, aunque este último puede también ocasionar infiltrados indistinguibles de neumonía por *Pneumocystis*.

La presencia de cavitaciones es usualmente secundaria a *Mycobacterium tuberculosis* pero puede asociarse con neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhodococcus equi*, *Salmonella spp.*, *Coccidioides immitis* y *Cryptococcus spp.*

En el caso de una neumonía por *Pneumocystis* los hallazgos más frecuentes son infiltrados difusos bilaterales de patrón intersticial (Alas de mariposa), opacidades difusas reticulares o granulares, en algunos casos se pueden encontrar quistes y signos de panalización y hasta un 10% pueden tener radiografía normal.

Imagen 1. | **Neumonía bacteriana**



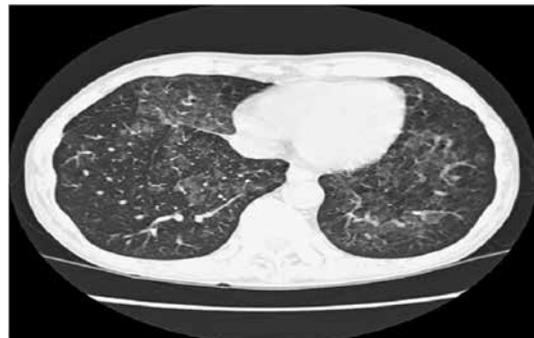
Tomado de *Emerg Med Clin N Am* 28 (2010) 283–298

Imagen 2. | **CD4 menor de 200, patrón reticular característico de neumonía por *Pneumocystis***



Tomado de *Emerg Med Clin N Am* 28 (2010) 283–298

Imagen 3. | **Densidades en vidrio esmerilado en neumonía por *Pneumocystis*.**



Tomado de *Emerg Med Clin N Am* 28 (2010) 283–298

La *Mycobacterium tuberculosis* puede tener un espectro de presentación según la capacidad de respuesta inmune que tenga el hospedero; las formas típicas cavitarias disminuyen su frecuencia a medida que desciende el conteo de CD4+, esto en relación al cambio de predominio de respuesta inmune que pasa de Th1 a Th2. En los quienes tengan conteos de CD 4+ por debajo de 200 predominan el infiltrado intersticial, miliar e incluso con consolidación del lóbulo medio, usualmente asociado a adenopatías. Hay que recordar que hasta el 9% puede tener placa rayos X de tórax normal y que la ausencia de hallazgos de cavernas es frecuente, por lo que no se debe desestimar a la ligera este diagnóstico.

El *Cryptococcus neoformans* hace su ingreso a través del pulmón y como tal puede comprometerlo, cuando esto sucede suele encontrarse compromiso difuso con compromiso intersticial o alveolar, no es infrecuente el hallazgo de cavitaciones o de nódulos; en el caso de *Cytomegalovirus* suele encontrarse compromiso intersticial usualmente bilateral. Por su parte el Sarcoma de Kaposi se presenta con opacidades bilaterales de distribución perihiliar que predominan en lóbulos medio e inferior, son comunes los derrames pleurales y la presencia de líneas de B Kerley.

En la mayoría de los casos la placa simple de tórax sumado a la clínica puede sugerir el diagnóstico, no obstante en algunos casos una Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) puede ser de gran utilidad, sobre todo cuando hay sospecha de neumonía por *Pneumocystis* y la radiografía es normal o no brinda mucha información, en ese escenario el hallazgo de densidades en vidrio esmerilado es frecuente, pero no es específico. La tomografía de tórax además es una buena herramienta para evaluar nódulos pulmonares, adenopatías intratorácicas y como guía para procedimientos.

Conteo de CD4

El conteo de linfocitos CD4+ es un excelente indicador el estado inmunológico y por lo tanto puede ser de ayuda para definir el riesgo de presentar enfermedad por algunos gérmenes oportunistas, inclusive de gérmenes típicos; se ha demostrado que el riesgo de neumonía bacteriana es 5 veces mayor en pacientes con CD4+ menores a 200 comparados con conteos superiores a 500. Como factor adicional el grado de respuesta inmune es un determinante de la posibilidad de presentar algunas complicaciones o manifestaciones más graves como la neumonía bacteriémica o tuberculosis diseminada, además ayuda a definir la necesidad de profilaxis para algunos gérmenes oportunistas.

Algunas condiciones que comprometen las vías respiratorias pueden estar presentes independiente de su conteo de CD4+ como el asma, la EPOC, neumonías bacterianas, tuberculosis, carcinoma broncogénico, linfomas e hipertensión pulmonar; pero a medida que disminuye el conteo de linfocitos T CD4+ (<200) son más frecuentes las infecciones oportunistas.

Menos de 200 CD4+:

- *Pneumocystis jirovecii*: el 95% de las neumonías por *Pneumocystis* ocurren en conteos menores a 200 CD4+, a su vez tener menos de 200 CD4+ incrementa 5 veces el riesgo de presentar esta condición .
- *Cryptococcus neoformans*: en un trabajo retrospectivo se concluyó que la enfermedad por *Cryptococcus* se presenta cuando el rango de linfocitos T CD4+ se encuentra de 2 a 220 con una media de 46..

Menos de 100 CD4+:

A este nivel se hace más frecuente las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Toxoplasma gondii* con medias de 50 linfocitos CD4+, hay que destacar que el sarcoma de Kaposi comienza a hacerse más frecuente en este rango y el 68% de los casos se presentan con menos de 50 CD4+.

Menos de 50 CD4+:

En este grado de inmunosupresión se destacan las infecciones diseminadas por micobacterias no tuberculosas y por micosis endémicas como *Histoplasma capsulatum* y no endémicas como *Aspergillus*, además *Citomegalovirus* siempre es una posibilidad a tener en cuenta en este grupo.

Laboratorio

El laboratorio de microbiología debe usarse en forma racional y siempre sobre la base de la sospecha diagnóstica apuntando a la probabilidad del individuo de presentar una enfermedad específica.

- Hemocultivos: resultan de utilidad cuando se sospecha neumonía bacteriana, si bien usualmente el rendimiento de hemocultivos en neumonía es pobre, en aquellos con CD4+ por debajo de 200 tienen mayor probabilidad de presentar neumonía bacteriémica, con la ventaja de documentar el germen y su sensibilidad. Los hemocultivos para hongos y micobacterias también incrementan su rendimiento, por lo que se debe solicitar.
- Antígenos: el antígeno de *Histoplasma* en orina es detectado en más del 90% de los pacientes VIH positivos con enfermedad diseminada y en un 75% con histoplasmosis pulmonar aguda, se aumenta el rendimiento cuando se toma en sangre y orina; el an-

tígeno sérico de *Cryptococcus* es altamente específico pero tiene pobre sensibilidad para la enfermedad limitada al pulmón, su rendimiento aumenta significativamente cuando hay compromiso neurológico concomitante.

- Serología: no resulta de mucha utilidad pedir anticuerpos para *Citomegalovirus*, *Pneumocystis* o algunos otros gérmenes, pues no son un indicador fiable para distinguir entre enfermedad aguda o latente, por lo que no se solicitan.
- Estudios de PCR: la prueba de PCR para *Mycobacterium tuberculosis* tiene alta sensibilidad y especificidad tanto en esputo como en lavado broncoalveolar, además tiene como beneficio la identificación de resistencias a Rifampicina.
- Estudio de esputo: el gram de esputo, baciloscopias y cultivo pueden resultar útiles en el estudio de neumonía bacteriana y tuberculosis, es muy útil las tinciones especiales para neumonía por *Pneumocystis* (Metenamina de plata, calcoflúor blanco, *Giemsa*, *Wright*, *Diff-Quick*, azul de toluidina e inmunofluorescencia directa), pero con la limitación de la ausencia de expectoración.
- Lactato deshidrogenasa: los niveles elevados de lactato deshidrogenasa son altamente sensibles para *Pneumocystis* pero bastante inespecíficos, se consideran un marcador de gravedad de la neumonía y niveles bajos hace poco probable el diagnóstico.
- Gases arteriales: deben solicitarse en los que tengan enfermedad pulmonar moderada a grave, son determinantes en definir el compromiso ventilatorio que puede presentar el paciente y en el caso específico de neumonía por *Pneumocystis*, sirven para definir la necesidad de adicionar tratamiento con esteroides.

Estudio invasivo

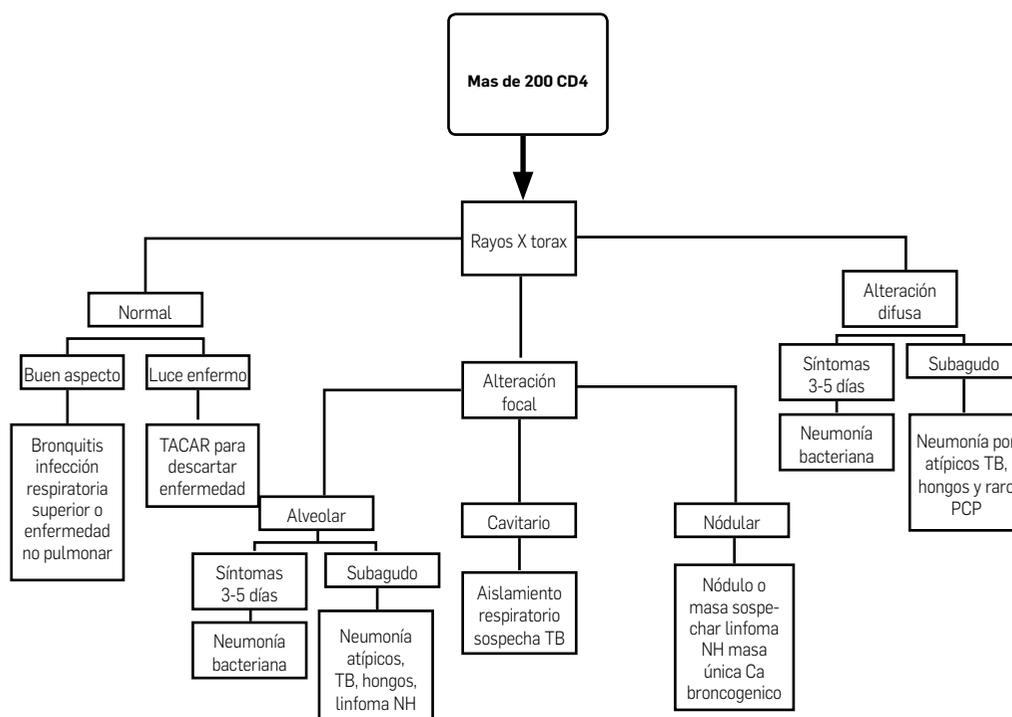
- Fibrobroncoscopia: es una prueba diagnóstica con alto rendimiento y pocas complicaciones, se considera en todo paciente VIH que por su condición clínica requiera de un diagnóstico rápido y certero, además, teniendo en cuenta que el rendimiento de las pruebas en esputo es menor; permite realizar lavado broncoalveolar y a partir de allí complementar estudios microbiológicos como cultivos y biología molecular, por lo cual es el "Gold Standard" en diagnóstico; puede usarse también para toma de biopsia transbronquial en caso de ser necesario, pero esta no se usa de rutina, pues la combinación de lavado broncoalveolar y pruebas microbiológicas logra el diagnóstico en más del 95% de los casos.
- Biopsias: las biopsias guiadas por tomografía o transbronquiales se reservan para

aquellos casos en los que no se ha logrado el diagnóstico a pesar de haber utilizado racionalmente los estudios disponibles, o para aquellos casos con sospecha de sarcoma de Kaposi donde es importante tener muestra para estudio histopatológico, en adenopatías o lesiones en parénquima no accesibles de otra manera. El diagnóstico de infección por *Citomegalovirus* se confirma con cambios citopáticos en el epitelio respiratorio, sin embargo debe evaluarse el riesgo sobre el beneficio de estudio invasivo y su diagnóstico podría realizarse con la documentación en otro órgano (retinitis, colitis).

Algoritmos diagnósticos:

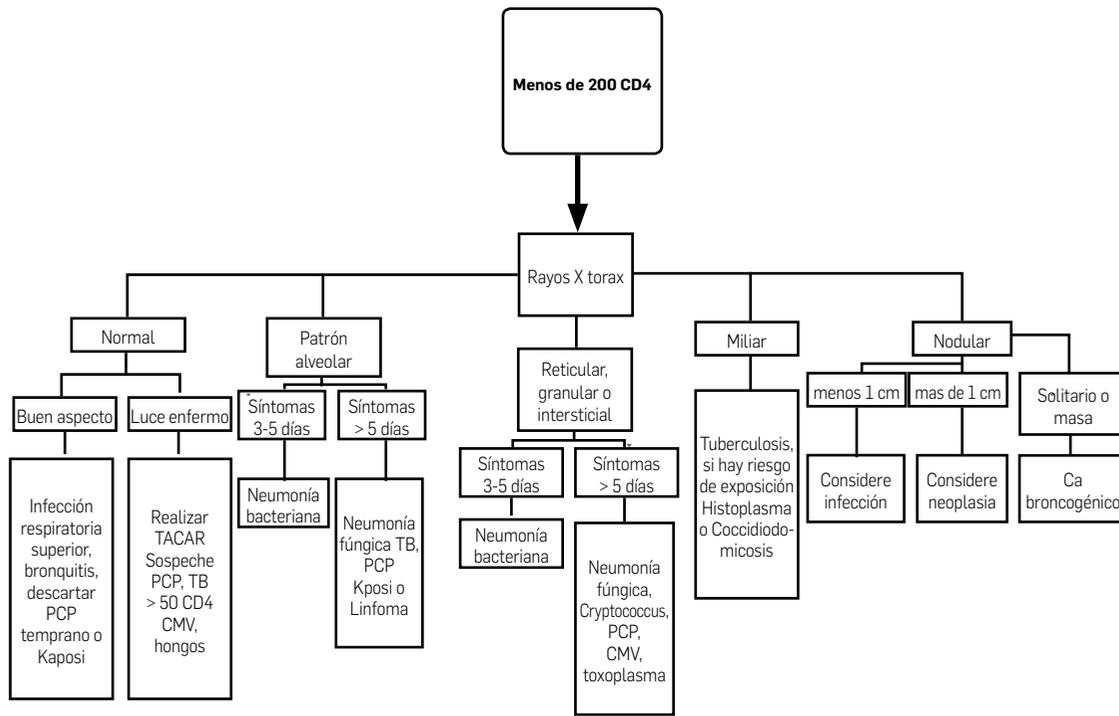
A continuación se presenta una aproximación diagnóstica basada en los conceptos previamente mencionados, se plantean 2 algoritmos partiendo del recuento de CD4 mayor o menor de 200.

Figura 1. | Algoritmo pacientes con más de 200 CD4.



TACAR: tomografía de alta resolución, TB: tuberculosis, Linfoma NH: linfoma no hodgkin, PCP: neumonía por *Pneumocystis*.

Figura 2: | Algoritmo pacientes con menos de 200 CD4.



TACAR: tomografía de alta resolución, **TB:** tuberculosis, **Linfoma NH:** linfoma no hodgkin, **PCP:** neumonía por *Pneumocystis*, **CMV:** *Citomegalovirus*

Conclusión

Enfrentarse al paciente VIH positivo con síntomas respiratorios, siempre será un reto para el clínico debido al amplio espectro de etiologías. Tener conocimiento del comportamiento clínico, los hallazgos radiográficos típicos y la epidemiología de algunas etiologías según el grado de inmunosupresión, dejan sentadas las bases para llevar a buen término el ejercicio diagnóstico, el cual se debe complementar con un uso

racional de las pruebas de laboratorio y de microbiología, a partir del órgano principalmente afectado, en este caso el pulmón, como recuerda la clásica ley de *Sutton*.

Después del abordaje en el servicio de urgencias y detectar en forma precisa a aquellos que requieren atención urgente, se debe revisar e indagar por factores que puedan potencialmente ponerlos en situaciones de riesgo y dirigirlos a control rutinario de su condición.

Lecturas recomendadas

1. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients--a changing picture. *Crit Care*. 2013 Jun 14;17(3):228.
2. Murray JF. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):165–79.
3. Tokman S, Huang L. Evaluation of Respiratory Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2013 Jun;34(2):191–204.
4. Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):205–16.
5. Dierberg KL, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):217–28.
6. Miller RF, Huang L, Walzer PD. Pneumocystis pneumonia associated with human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):229–41.
7. Huang Laurence. Respiratory disease. In: *AIDS Therapy*. 3rd edition. New York: Saag editors; 2007.
8. Capocci S, Lipman M. Respiratory infections in HIV-infected adults: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 May;19(3):238–43.
9. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, et al. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med*. 2010 Oct;5(4):201–16.

Enfoque del paciente con síndrome ictero hemorrágico

Paola Pizano

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El síndrome Ictero Hemorrágico como su nombre lo indica, reúne ciertas enfermedades febriles agudas que cursan con ictericia y manifestaciones hemorrágicas. Aunque su pronóstico es variable, por lo general corresponde al espectro grave de estas enfermedades y es por esto que el médico debe alertarse al encontrar un cuadro clínico acorde, pues solo ante una sospecha diagnóstica según el contexto epidemiológico del paciente y ciertos hallazgos de laboratorio será posible, en algunos escenarios, diferenciar la etiología o al menos iniciar un tratamiento oportuno si esta indicado, para así evitar complicaciones que pudieran ser letales. Las tablas 1 y 2 intentan integrar este grupo de enfermedades destacando las características más importantes de cada una y resaltando los puntos clave que pudieran orientar a la diferenciación entre ellas.

Se describirán entonces las enfermedades más frecuentes y relevantes que en nuestro medio incluyen ambas manifestaciones dentro del espectro de presentación clínica: **ictericia** y **hemorragia**.

Leptospirosis

La leptospirosis es una zoonosis de amplia distribución, prevalente en zonas templadas y tropicales siendo 10 veces más frecuente en estas últimas, aunque es endémica mundialmente. Por su espectro tan amplio de presentación y su similitud con otras enfermedades infecciosas existe subreporte y los datos epidemiológicos son escasos.

Las espiroquetas patógenas del género *Leptospira* son las causantes del cuadro clínico. Se han

identificado 21 especies de *Leptospira*, 11 de ellas patógenas, de estas la más conocida es *L. interrogans*. Son bacterias aerobias obligadas, con doble membrana que comparte características de bacterias gram negativas y gram positivas.

La leptospirosis se mantiene en circulación en el medio ambiente por la infección renal crónica de los animales portadores, predominantemente roedores (algunos mamíferos pequeños, ganado y animales domésticos también son fuentes de infección), mediante la excreción de bacterias en la orina de forma intermitente

Tabla 1 | Características clínicas de las enfermedades febriles agudas con presentación de síndrome ictero hemorrágico

Variable	Leptospirosis	Fiebre Tifoidea	Rickettsiosis	Dengue	Fiebre Amarilla	Malaria
Período de incubación (días)	5 a 15 días	8 a 14 días	2 a 14 días	4 a 7 años	3 a 6 días	8 a 25 días (variable)
Vector	No	No	Garrapata familia Ixodidae	Mosquito género Aedes Aegypti	Mosquito género Aedes Aegypti	Mosquito género Anopheles
Fiebre	38-40°C en fases graves >40°C	≥38°C disociación esfingotérmica	≥39°C en el 90% de los casos, procede el Rash	≥38.5°C de instalación brusca en la fase crítica febrículas	39°C puede llegar a 41°, signo de Faget	40-41°C, fiebre terciaria, cuartaria ya no son frecuentes
Contexto epidemiológico	Contacto con roedores, inmersión en ríos o masas de agua	Consumo de productos pasteurizados, zonas con mal control sanitario	Antecedente de picadura de garrapata	Antecedente de picadura de mosquito, Viaje a zona endémica	Viaje a zona endémica	Viaje a zona endémica
Cefalea	+++; pulsátil, bitemporal	++	+++	+++; dolor frontal con dolor retroocular	+	++
Mialgias	++	+	+	+++; dolor óseo, artralgias	++	-/+
Rash	-/+ maculopapular o petequiral, pretibial	+, "manchas rosadas" en el tronco, 25% de los casos	+++; máculas eritematosas, desde tobillos y muñecas al centro (centrípeto) palmas y plantas	+++; fase febril, máculas eritematosas fase recuperación "islas blancas en mas rojo"	-	-/+
Hepatomegalia	-/+	-/+; 10% de los casos	-/+; 15% de los casos graves	-/+ infrecuente	-	-/+
Ictericia	+++; característico en el síndrome de Weil	-/+ 1-3% de los pacientes	+, 9% de los casos, mas frecuente en pacientes graves	+, en casos de dengue grave	+++	+, leve en no complicada, mas frecuente en malaria complicada
Otros síntomas	Inyección conjuntival. En casos graves: meningitis aséptica, oliguria, falla ventilatoria	Tos no productiva, estreñimiento, lengua saburral	4% casos con necrosis cutánea distal	Dolor abdominal, disminución de la presión del pulso	Vómito negro en rípiro de café (Melanemesis), cambios inespecíficos, EKG segmento ST-T	Espenomegalia
Trombocitopenia	++, signo de mal pronóstico	-	++, 30-50% ms frecuente en casos graves	+++	+	+/, presente en malaria complicada
Leucopenia	-	-/+ puede haber leucocitosis	-/+	++	+, puede haber leucocitosis en la fase inicial	-
Anemia	+, se da en casos graves, puede haber hemólisis	-	-/+	-	++, hiperbilirrubina directa	-/+ indirecta por la hemólisis
Coagulopatía	-/+, puede prologar TPT	-/+, infrecuente pero puede existir CID	-/+, infrecuente pero puede existir CID	+, puede haber CID	+++; AST puede estar mayor que ALT por daño muscular y cardíaco. Pueden ser >1000UI/L	+, se elevan en el 25% de los casos
Aminotransferasas	+/, elevación hasta 200U	++, AST>ALT, elevación de 2 a 3 veces, si >500UI/L sospechar otra causa	+, elevación de AST del 30-60%	+++; AST puede estar mayor que ALT, puede ser > 1000 UI/L en dengue grave	+++; AST puede estar mayor que ALT por daño muscular y cardíaco. Pueden ser >1000 UI/L	+, se elevan en el 25% de los casos
Bilirrubinas	++++ hiperbilirrubina directa	-	-/+	-	++, hiperbilirrubemia directa	-/+, indirecta por la hemólisis
Función renal	Aumento de la creatinina por IRA	-	Puede haber IRA pre renal o NTA	IRA en 3% de los casos	Puede haber IRA pre renal o NTA	IRA con anuria, puede haber hemoglobinuria
Otros laboratorios	CPK elevada, Hiperamilasemia (pancreatitis)	Otras infecciones bacterianas asociadas osteomielitis, neumonía, SHU	50% de casos con Hiponatremia por SIADH, aumento de LDH y CPK	Hemoconcentración	Albuminuria microhematuria	Hipoglicemia

Tabla 2. | Puntos clave de las enfermedades que incluye el Síndrome Ictero Hemorrágico

Enfermedad	Claves potencialmente diagnóstica
Malaria	Fiebre terciaria benigna (<i>P. vivax</i>) o maligna (<i>P. Falciparum</i>). Entre los episodios febriles hay resolución casi completa de la fiebre y los síntomas
Leptospirosis	Fiebre en patrón bifásico, con fase de resolución breve de los síntomas y reaparición posterior de éstos. El dolor muscular en pantorrillas es característico. La cefalea aparece luego de la fase febril o con la fase inmune. Pueden presentarse síntomas respiratorios como tos seca, rinorrea, taquipnea y disnea.
Fiebre amarilla	Fiebre en patrón básico, con fase de resolución breve de los síntomas y reaparición posterior de éstos. Albuminuria, microhematuria y trombocitopenia.
Dengue	Luego de la resolución de la fiebre aparecen las complicaciones hemorrágicas y el choque. La diarrea y el dolor abdominal son frecuentes
Fiebre Tifoidea	La mayor parte de los adultos cursa con estreñimiento en la presentación inicial. Considerar ante la presencia de brotes locales. Fiebre y dolor abdominal persistente: úlcera gástrica o perforación ileal.
Rickettsiosis	La cefalea aparece concomitante con la fiebre. Considerar ante la presencia de brotes locales. Pueden presentarse síntomas respiratorios como tos seca, rinorrea, taquipnea y disnea.

o indefinida, contaminando principalmente el agua.

El humano se infecta al tener contacto directo con la orina o los tejidos de los animales infectados, o a través del contacto indirecto con el agua o la tierra contaminados; esta última es la forma de contagio más frecuente, tanto, que ha llevado a brotes de infección por exposición recreativa (ej. eventos deportivos). Adicionalmente puede infectarse por inhalación de gotas microscópicas, aunque esta vía es infrecuente. *Leptospira* entra por las mucosas o por la piel lesionada generando bacteriemia de forma inmediata. En sangre se multiplica y posteriormente invade los demás tejidos.

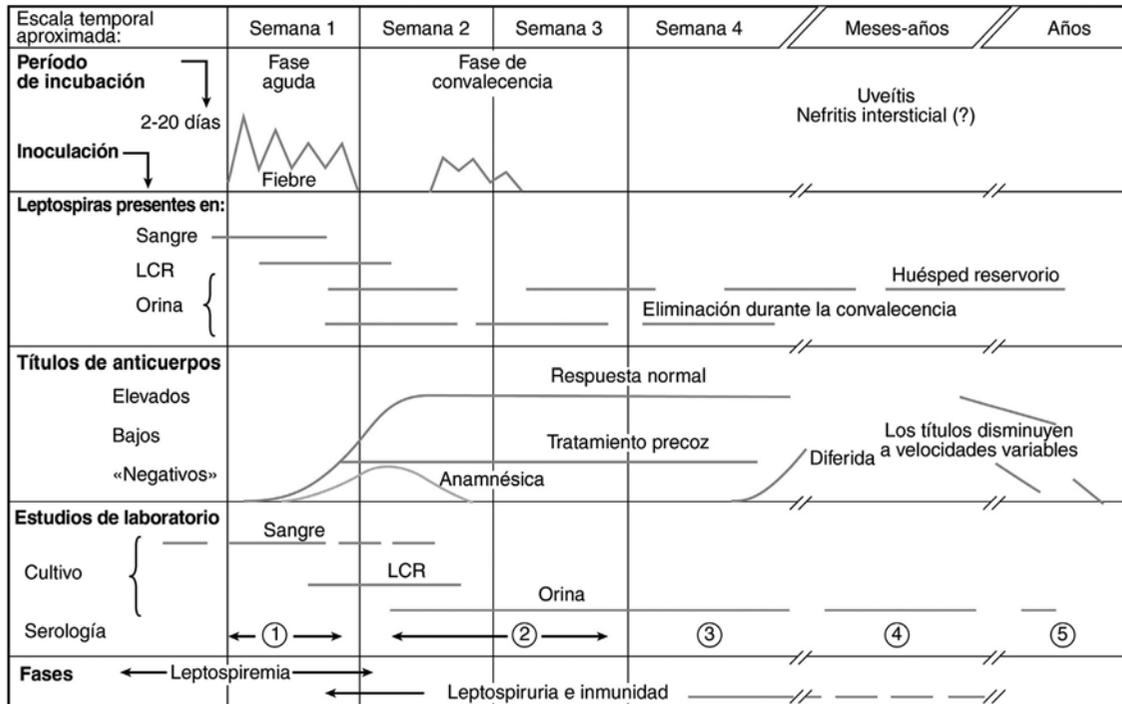
La mayor parte de las lesiones se producen por daño endotelial (vasculitis sistémica que facilita

la invasión tisular) y por daño directo de las células parenquimatosas.

El curso clínico de esta infección es variable, comprende desde la enfermedad subclínica, hasta dos síndromes clínicos: una enfermedad sistémica autolimitada (90% de los casos) y una enfermedad grave, potencialmente letal (con afección renal, hepática y pulmonar).

Esta infección se ha descrito como una enfermedad bifásica, con una **fase aguda** de 8 a 10 días (fase leptospirémica) caracterizada por síntomas generales, seguido de un par de días de remisión, que se continúan con la **fase inmune**, cuando aparecen las manifestaciones más graves. En muchos casos no hay distinción entre las dos fases de la enfermedad. Fig. 1.

Figura 1. | **Naturaleza bifásica de la leptospirosis y estudios complementarios en diferentes fases de la enfermedad.**



Las muestras 1 y 2 para serología son de fase aguda; 3 es una muestra en la fase de convalecencia que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria diferida, y 4 y 5 son muestras de seguimiento que pueden aportar información epidemiológica, como el probable serogrupo infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. (Tomada de Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*, Octava edición.)

El período de incubación es 5 a 15 días. El inicio de la **fase aguda** (septicémica) de la enfermedad es súbito, con fiebre (38-40°C), escalofríos, mialgias, cefalea intensa y retroorbitaria, inyección conjuntival, tos y faringitis, también se pueden presentar dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. La inyección conjuntival y el dolor a la palpación de la pantorrilla y la región lumbar son muy característicos. Con menos frecuencia aparece hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. En esta fase puede haber detección de leptospiras en sangre y en LCR.

En la **fase inmune** puede aparecer ictericia, inyección conjuntival (con o sin hemorragia), dolor ocular, mialgias, insuficiencia renal, arritmias, síntomas pulmonares, pancreatitis y/o meningitis aséptica, esta última en el 80% de los casos, caracterizada por cefalea intensa con o sin

trastorno confusional (el LCR presenta pleocitosis linfocítica, proteinorraquia leve y glucosa normal). Con menor frecuencia aparece meningoencefalitis, mielitis transversa o síndrome de *Guillain-Barré*.

El **síndrome de Weil** es la forma más grave, con una tasa de mortalidad entre el 5 al 40%. Se caracteriza por insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda que pueden acompañarse de hemorragia alveolar, arritmias y choque séptico.

El compromiso hepático se caracteriza por hiperbilirrubinemia directa con elevación moderada de las aminotransferasas (no más de 200UI generalmente). La insuficiencia renal se acompaña de hipokalemia e hiponatremia, el daño es causado por nefritis intersticial aguda aunque puede haber glomerulonefritis por inmunocomplejos. La trombocitopenia es aislada, sin CID.

El compromiso pulmonar puede ser único (síndrome de hemorragia pulmonar grave), con hemoptisis franca. Las alteraciones en la RX de tórax predominan en los lóbulos inferiores, desde nódulos pequeños hasta infiltrados alveolares mas extensos, simulando un SDRA.

Puede haber cambios electrocardiográficos: fibrilación auricular y flutter, ectopias ventriculares y taquicardia ventricular. Se ha demostrado en algunos casos arteritis coronaria, aortitis y miocarditis intersticial.

Entre los factores de mal pronóstico se encuentran: tener mas de 40 años, alteración del estado de conciencia, insuficiencia renal aguda (Cr > 3mg/dl), insuficiencia respiratoria, arritmias y choque.

Para el diagnóstico, los métodos directos implican la visualización de las leptospiras mediante el estudio de campo oscuro en muestras de sangre u orina, con valores bajos de sensibilidad y especificidad (40% y 60% respectivamente). El diagnóstico histológico puede realizarse mediante inmunohistoquímica. El cultivo en sangre u orina tiene una sensibilidad variable del 5-50% y es altamente específico, sin embargo, es lento y requiere una técnica especializada. Entre los métodos indirectos, la microaglutinación (MAT) es el análisis estándar de referencia de la OMS. Detecta anticuerpos aglutinantes (totales) en suero y se define como confirmación serológica al aumentar cuatro veces el título de MAT comparando muestras de suero en fase aguda y de convalecencia. Tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad ligeramente mayor. Adicionalmente, existen pruebas de mayor disponibilidad que detectan IgM por ELISA, inmunofluorescencia indirecta, fijación del complemento, entre otras. Esta pruebas, de ser positivas, orientan al clínico a iniciar el tratamiento, de lo contrario requerirían ser repetidas en la fase aguda tardía (7-10 días luego del ini-

cio de los síntomas). Por su sensibilidad variable (25-90%), deben confirmarse con MAT.

En cuanto al tratamiento, se ha demostrado disminución de la duración de la enfermedad y de la mortalidad con el inicio temprano de la terapia antibiótica. Clásicamente el tratamiento consiste en penicilina cristalina IV 4 a 6 millones de unidades cada 4 a 6 horas por 7 a 14 días según la gravedad del cuadro. La ceftriaxona (1 a 2 g al día) es tan efectiva como la penicilina. Para las formas leves se sugiere doxiciclina 100mg v.o. cada 12 horas por 7 a 10 días. En nuestro medio, en la zona del Urabá, considerando la posibilidad de rickettsiosis y/o fiebre tifoidea, algunos centros utilizan un esquema biconjugado (ceftriaxona más doxiciclina) para tratar las tres etiologías. Por último, en caso de viaje a áreas de riesgo se puede prescribir doxiciclina (200mg v.o./semana) durante el tiempo de exposición potencial, que a pesar de no evitar la infección, previene morbilidad y mortalidad por la enfermedad.

Malaria

La malaria es la enfermedad parasitaria mas importante que afecta al ser humano. Cada año se producen entre 300 a 500 millones de casos aproximadamente. En nuestro país esta infección representa un problema de salud pública, pues cerca del 85% del territorio colombiano está en situación óptima para la transmisión. Las zonas con mayor endemia son: el valle del río Sinú, el Bajo Cauca, Urabá y la Costa Pacífica.

Esta infección protozoaria es causada por 5 especies del genero *Plasmodium*, las mas frecuentes son *P. falciparum* y *P. vivax*, por su parte *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* (parásito implicado en la infección de los monos) también causan infección. En nuestro medio, *P. falciparum* y *P. vivax* son las que prevalecen. Las hembras de los

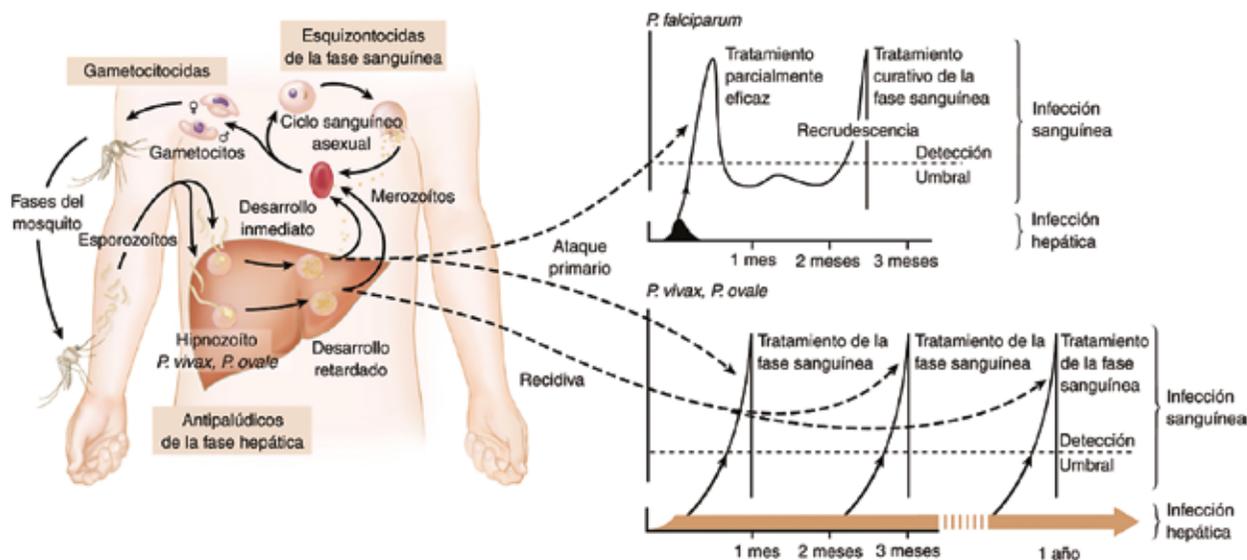
mosquitos del género *Anopheles* son los vectores encargados de la transmisión.

El ciclo vital de *Plasmodium* es complejo, e implica una fase sexual (esporogonia) que se da en el mosquito y una fase asexual (esquizogonia) que ocurre en el hospedero humano, esta última incluye un período de infección hepática (que puede prolongarse como forma latente en la infección por *P. vivax* y *P. ovale*) y un período intraeritrocitario. Fig 2.

La patogénesis de la enfermedad varía según la especie de *Plasmodium*, siendo *P. falciparum* la que tiene mas particularidades, lo cual explica su capacidad para producir infección grave. En la infección por *P. falciparum* se producen protuberancias (*knobs*) en la superficie de los

eritrocitos infectados (de 12 a 15 horas luego de la invasión) que facilitan la citoadherencia a receptores endoteliales de vénulas y capilares y ocasionalmente a otros eritrocitos infectados y no infectados. Esta adherencia causa secuestro de los glóbulos rojos invadidos por parásitos en los órganos vitales (ej. cerebro, placenta), interfiriendo con la microcirculación y la función endotelial. Como resultado, el conteo periférico de parásitos subestima el número total. En las otras malarias el secuestro no es tan alto. En cuanto a la invasión eritrocitaria, *P. vivax* solo invade formas jóvenes causando aumento del tamaño celular y deformidad de los glóbulos rojos, por su parte, *P. falciparum* es menos selectivo y por esto puede alcanzar alta densidad parasitaria, además de comprometer la capacidad de deformidad de los glóbulos rojos infectados, los

Figura 2. | **Ciclo vital del Plasmodium y patrones de recidiva y recrudescencia de la enfermedad** (Tomada de Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Octava edición).



no infectados también se vuelven más rígidos y esto compromete el flujo por obstrucción. En el huésped se produce un aumento en la función esplénica y en la depuración de eritrocitos parasitados y no parasitados.

Luego de la picadura del mosquito, el período de incubación (tiempo entre la infección y la fiebre), corresponde al tiempo necesario para la propagación de los parásitos en la sangre luego de la evolución en la esquizogonia hepática (ver figura 2). En promedio, dura de 8 a 25 días, aunque puede variar según la especie y el estado inmune del paciente. En esta fase suele haber síntomas inespecíficos como hiporexia y malestar general. El cuadro clínico clásico se caracteriza por escalofríos, cefalea, cianosis labial y ungüeal y dolor abdominal que se continúa con los paroxismos de fiebre (hasta 40-41°C) y sudoración, que pueden tener una periodicidad variable según la especie (tiempo de la replicación de los parásitos, ej. fiebres cuartanas y tercianas), intercalados con períodos asintomáticos. Luego de algunos días puede haber hepatoesplenomegalia e ictericia leve.

En el 2010 la OMS definió los criterios de malaria grave por *P. falciparum* (ver tabla 3). Estas complicaciones varían según la inmunidad y la edad del paciente, siendo más frecuente en el adulto la postración, el compromiso del estado de conciencia, las convulsiones (malaria cerebral), la dificultad respiratoria, la anemia, la hipoglicemia, la acidosis y la hiperlactatemia. Por

Tabla 3. | **Criterios de malaria grave, OMS 2010**

Malaria cerebral
Postración
Alteración del estado de conciencia
Más de dos convulsiones en 24 horas
Edema pulmonar
SDRA
Anemia normocítica (hemoglobina ≤ 5 g/dL, hematocrito $\leq 15\%$)
Insuficiencia renal definida como diuresis ≤ 400 mL/24 horas en adultos o creatinina ≥ 3 mg/dL
Hipoglicemia (glucosa $\leq 2,2$ mmol/L o 40 mg/dL)
Choque
Acidosis metabólica
Hiperparasitemia $\geq 5\%$

Figura 3. | **Manifestaciones de Malaria por *P. falciparum* por edad.**

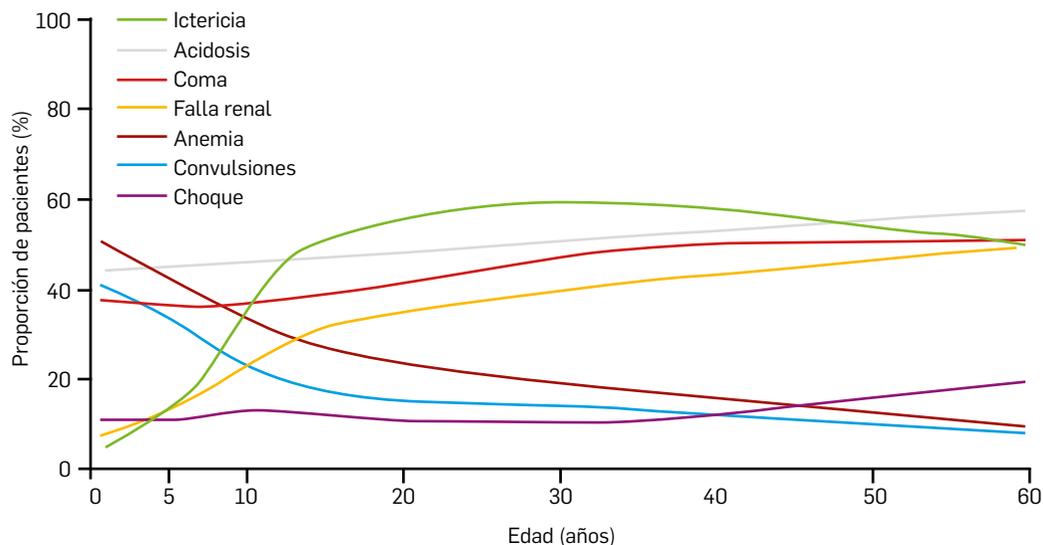
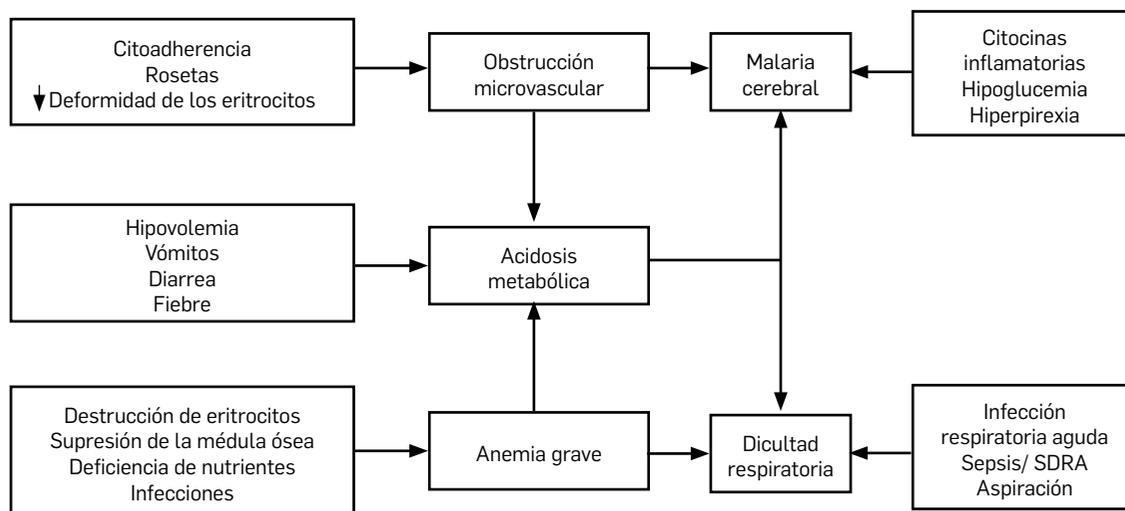


Figura 4. | **Patogenia de la malaria grave por *P. falciparum*.**

Tomada de Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, Octava edición

lo general, la malaria grave ocurre con parasitemias altas (50.000 anillos de Pf/ μ L o la presencia de esquizontemia de *P. falciparum*). Fig 3 y 4.

La malaria tiene una característica especial y es que ha modificado de forma importante el genoma humano, influyendo en la selección de polimorfismos genéticos que confieren cierta resistencia y ventaja de supervivencia frente a esta infección en las áreas geográficas de mayor transmisión como: anemia falciforme, talasemias, variantes de hemoglobina (C y S), deficiencia de G6PD, y cambios en las proteínas de membrana.

Para el diagnóstico es fundamental la sospecha clínica y epidemiológica, junto con la búsqueda de los parásitos en sangre. El método de referencia por facilidad y disponibilidad es la gota gruesa (sensibilidad del 80% y especificidad del 100%) que permite identificar la especie de *Plasmodium*, las formas parasitarias y hacer el conteo de parásitos; sin embargo, puede no detectar parasitemias bajas (50-500 parásitos/ μ L), situación importante en la infección por *P.*

falciparum donde se pueden presentar falsos bajos recuentos por el secuestro parasitario en los capilares de órganos (hígado, cerebro, médula, bazo). En este caso, deberá repetirse el frotis de sangre cada 12 horas si el inicial es negativo, hasta que se establezca o se descarte el diagnóstico. La densidad parasitaria debe seguirse durante y después del tratamiento para verificar la resolución de la infección.

Adicionalmente existen pruebas diagnósticas rápidas que se han implementado para complementar el diagnóstico microscópico.

En cuanto al tratamiento deberán tenerse en cuenta varios aspectos: la especie de *Plasmodium*, la gravedad del cuadro clínico, la etapa del ciclo de vida del parásito y la sensibilidad de la cepa a la terapia. Se remite al lector a las referencias (lecturas recomendadas) para la revisión de los esquemas de tratamiento en Colombia en la infección por *P. Falciparum* (artemeter lumefantrine), *P vivax* (cloroquina + primaquina), malaria mixta y malaria complicada por *P. falciparum* (artesunato IV).

La prevención dependerá del uso de toldillos, insecticidas y repelentes en las zonas donde existe el vector con el fin de reducir la transmisión de la enfermedad. Se ha invertido tiempo y recursos en el desarrollo de vacunas contra la malaria, sin embargo hasta ahora, los estudios han mostrado tasas de efectividad menores al 50% lo que limita su utilización.

Dengue

El dengue es una arbovirosis (por su sigla en inglés *arthropod-borne virus*) causada por cualquiera de sus cuatro serotipos (DENV 1-4). Esta infección ha pasado de ser una enfermedad esporádica a un problema de salud pública, pues su expansión geográfica ha causado impacto social (morbimortalidad) y económico.

Según la OMS la incidencia global es de 50 a 100 millones de infecciones por año, situación que es preocupante pues casi dos tercios de la población del planeta esta en riesgo y la letalidad del dengue grave sin tratamiento adecuado asciende al 20%.

El virus del dengue pertenece a la familia *flaviviridae*, género *flavivirus*. Su genoma es de ARN de cadena sencilla y codifica para proteínas funcionales y estructurales. La transmisión se produce por la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, que es uno de los vectores de mayor distribución urbana. Al picar al individuo con viremia, se inicia el período de incubación extrínseco en el vector, con una duración de 8 a 12 días, tiempo después del cual el mosquito será infectante hasta su deceso. El riesgo de infección luego de transfusiones o trasplante de órganos es plausible pues esta puede tener curso asintomático, sin embargo es infrecuente.

Luego de la picadura del mosquito, el período de incubación de la enfermedad es de 4 a 8

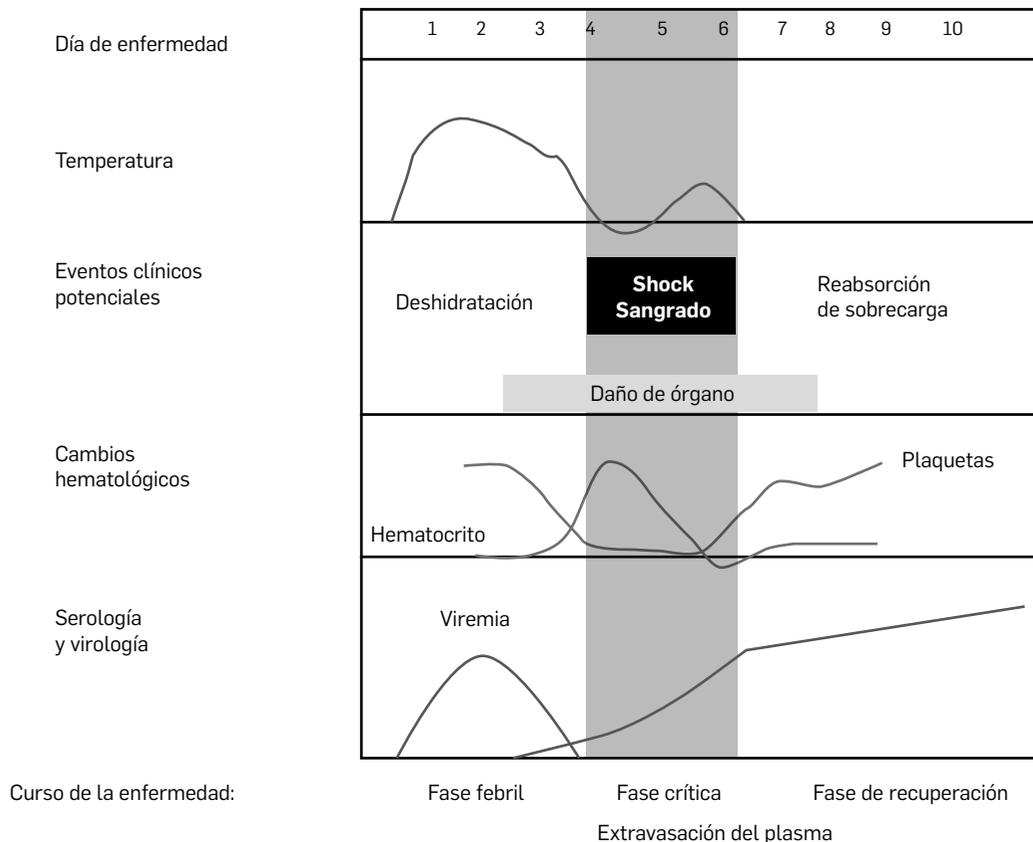
días. La replicación viral se produce en los ganglios linfáticos locales para posteriormente (2-3 días después), diseminarse por vía hematológica a otros tejidos. La duración de la viremia en promedio es de 4-7 días, período durante el cual el paciente esta febril hasta que se depura el virus de la sangre días después de la defervescencia.

El espectro de presentación clínica es amplio, comprende desde un síndrome febril autolimitado hasta formas graves que culminan en choque hasta en un 15% de los enfermos.

El 1997 la OMS clasificó la enfermedad basándose en la gravedad del caso: Dengue clásico y Dengue hemorrágico/Síndrome de Choque por Dengue, sin embargo aunque el desarrollo de algoritmos diagnósticos y de tratamiento impactaron mortalidad, la baja sensibilidad de los criterios (65%), llevó a la subestimación de muchos casos y sus potenciales complicaciones. Por este motivo, en 2009 se desarrolló una nueva clasificación que reemplazó los conceptos previos por fases de la enfermedad como se describirá a continuación (fig. 5). Con esta clasificación solo el 3.5% de los casos graves no logran identificarse.

Fase febril: luego del período de incubación se presenta fiebre elevada (>38.5°C) de instauración brusca, acompañada de escalofríos, cefalea retro-ocular y vómito. Las mialgias son una de las claves diagnósticas en este padecimiento, se han demostrado cambios histológicos con infiltración mononuclear perivascular y acumulación de lípidos en el músculo. Los dolores óseos, que le han dado la denominación de "fiebre quebrantahuesos", aparecen en esta fase y son producidos por la infección del virus en los elementos de la médula ósea, situación que va muy acorde con el hallazgo de citopenias en este período: trombocitopenia y linfopenia leves. Adicionalmente puede encontrarse inyección conjuntival, anorexia, astenia y

Figura 5. | Dengue, evaluación clínica y paraclínica



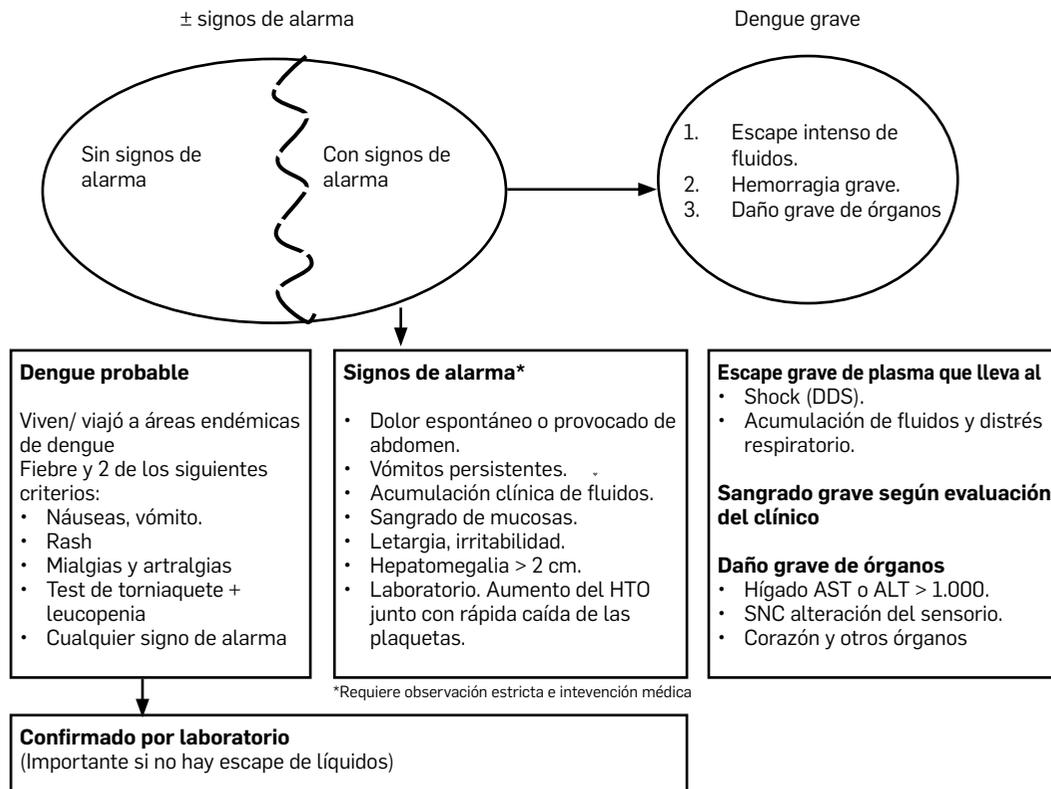
Tomada de Vesga O., Vélez L., Leiderman E., Restrepo A. Enfermedades Infecciosas de Homo Sapiens. Primera edición.

rash eritematoso maculopapular. Las manifestaciones hemorrágicas de esta fase son menores (epistaxis, petequias, gingivorragia) y no indican precisamente enfermedad grave. Puede haber síntomas respiratorios y gastrointestinales que aunque inusuales, no son suficientes para descartar la enfermedad.

Fase crítica: En el cuarto a quinto día de la enfermedad, cuando desaparece la fiebre, algunos pacientes pueden presentar un síndrome de fuga capilar, ocasionado por el aumento de la permeabilidad en los pequeños vasos. En esta fase, que tiene una duración aproximada de 24 a 48 horas, el grado de extravasación plasmática reflejado en los signos de alarma, predecirá el riesgo de complicaciones (choque). Fig 6. La

hemoconcentración (incremento en el hematocrito) y el descenso más marcado en el conteo plaquetario son constantes en este período. El riesgo de progresión a la fase grave de la enfermedad puede reducirse con el seguimiento estrecho y la reanimación hídrica.

- Dengue grave: es consecuencia de la extravasación plasmática masiva, trastornos de la coagulación y daño de órgano (hepático, miocárdico y nervioso). Es aquel paciente que luego de la fase febril desarrolla: choque, sangrado mayor o daño de órgano (encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía), habiendo o no presentado previamente signos de alarma. Fig 6.

Figura 6. I **Clasificación revisada del dengue**


Tomada de Vesga O., Vélez L., Leiderman E., Restrepo A. Enfermedades Infecciosas de Homo Sapiens. Primera edición

Fase de recuperación: luego de la fase crítica, el paciente presenta mejoría en su estado general. En este período puede aparecer el exantema clásico de "islas blancas en mar rojo", pruriginoso, con afección de palmas y plantas. Además, al ser en este momento cuando se reabsorbe el líquido extravasado, hay riesgo de sobrecarga hídrica principalmente en el adulto mayor, pacientes renales o con disfunción cardíaca.

El diagnóstico se basa en la detección de componentes virales o indirectamente por serología; según la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, uno u otro método será más sensible. En la fase febril (antes del quinto día), podrá detectarse el antígeno NS1 (proteína viral no estructural) por ELISA o prueba rápida (S 90%, E 60-80%), de estar negativo no se descarta la infección y cabe anotar, que en el contexto de infección secundaria la sensibilidad de

la prueba es mucho menor (60-80%). La amplificación de ácidos nucleicos por PCR a la fecha tiene uso en el campo de la investigación.

El diagnóstico serológico consiste en la detección de altos niveles de IgM por ELISA o prueba rápida, principalmente luego del día 4 de la enfermedad. La evidencia de seroconversión (diagnóstico confirmatorio) o de títulos positivos ante una clínica sugestiva (diagnóstico presuntivo), son suficientes. En infecciones secundarias, el conteo de IgG puede sobrepasar los niveles de IgM.

A la fecha, no existen antivirales efectivos para el tratamiento del dengue, por lo cual la terapia consta del manejo sintomático y de soporte. Los pacientes con signos de alarma, sangrados importantes u otras complicaciones deberán hospitalizarse, los demás podrán seguirse am-

bulatoriamente con cuadro hemático completo inicial y hematocrito con conteo plaquetario diario para detectar la fuga capilar (elevación del hematocrito asociado o no a mayor trombocitopenia). La intervención más importante en los pacientes con alguna complicación es la hidratación parenteral con soluciones cristaloides isotónicas con la meta de mantener buen gasto urinario y buena perfusión. En la fase de recuperación deberá vigilarse el riesgo de sobrecarga. Las transfusiones de glóbulos rojos solo están indicadas en caso de sangrado masivo, en cuanto a la transfusión de plaquetas aunque existe controversia, en caso de sangrado mayor y conteo menor de 50.000 podría realizarse, la indicación profiláctica es debatida, algunos autores la recomiendan en valores menores a 10.000 plaquetas/mcL.

Por último, se debe recordar que la prevención de esta enfermedad dependerá del control del vector y de las fuentes del mismo.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica causada por la enterobacteria *Salmonella typhi*, un bacilo gram negativo, anaerobio facultativo, para el cual el único huésped y reservorio natural es el humano. Su transmisión se da persona a persona por vía oro fecal o a través de la ingestión de comida o agua contaminada con heces. La distribución de esta infección es mundial, sin embargo hay mayor prevalencia en las áreas de menor sanidad (Asia y África). La incidencia y prevalencia están subestimadas por la falta de diagnóstico. En Colombia también hay subreporte a pesar de la notificación obligatoria. Cabe resaltar que los serotipos *paratyphi A, B* y a veces *C*, pueden causar un cuadro similar a la fiebre tifoidea pero de menor gravedad.

Una vez se ingiere el bacilo, este evade la barrera del ácido gástrico y alcanza el intestino delgado, donde tras atravesar el epitelio invade las células M y alcanza las placas de peyer. Allí, la bacteria es fagocitada por las células presentadoras de antígenos (CPA), llevando a la formación de focos infecciosos y a su vez a infección del epitelio. Por el crecimiento bacteriano y la respuesta inflamatoria local se generan lesiones en la pared intestinal que pueden ulcerarse y perforarse (3-10% de los casos). Además de invadir las placas de peyer, las bacterias también invaden la circulación linfática y causan bacteriemia, generando infección secundaria en el hígado, bazo, médula ósea y vesícula biliar (lugar donde reside la bacteria en los portadores crónicos).

El período de incubación es de 10 días en promedio. La presentación clásica de la enfermedad en pacientes no tratados inicia con fiebre, cefalea, anorexia, astenia y tos seca en la primera semana, puede haber disociación esfingotérmica (signo de *Faget*) que es una de los elementos clave en esta infección. Durante la segunda y tercera semana estos síntomas son más prominentes, la fiebre es persistente y elevada, puede presentarse dolor abdominal y hepatoesplenomegalia. En los adultos es frecuente la constipación y en el 30% de los pacientes puede aparecer un exantema maculopapular color salmón en el tronco y el abdomen (manchas rosadas). El compromiso hepático es común, con elevación de transaminasas y bilirrubinas. La enfermedad grave se presenta del 10 al 15% de los casos con sangrado intestinal (10%), encefalopatía (17%) y perforación intestinal como se mencionó previamente. Tener algún grado de inmunosupresión y consumir antiácidos crónicamente puede conferir riesgo. Los pacientes pueden presentar leucocitosis o leucopenia, el hematocrito y las plaquetas pueden ser normales o bajos. Es frecuente que haya elevación de aminotransferasas de 2 a 3 veces por enci-

ma de límite superior normal y en ocasiones puede existir hepatitis grave, sin embargo, una elevación > 500 UI/l debe hacer considerar otra causa. Hasta el 3% de los pacientes puede presentar ictericia.

El diagnóstico es difícil pues la combinación de sensibilidad y especificidad de los métodos disponibles (cultivos, pruebas serológicas), es limitado. Por esto, muchas veces está indicado el tratamiento empírico basado en la sospecha clínica. Un cultivo positivo con el contexto clínico apropiado es clave. El cultivo en médula ósea es el *gold standard* con una sensibilidad que asciende hasta el 90%. Los hemocultivos son positivos en el 40 a 80% de los pacientes, principalmente en la primera semana, al final de la tercera semana la sensibilidad cae a un 50%. El coprocultivo es positivo sobretodo en la tercera semana, útil para detectar principalmente portadores crónicos. El urocultivo tiene un desempeño limitado. *S. typhi* también se puede aislar de las manchas rosadas, secreciones bronquiales, bilis, entre otros. La seroaglutinación (prueba de *Widal*) es poco específica. Las pruebas serológicas por ELISA y *Dot Blot* son útiles pues detectan anticuerpos IgG e IgM pero son menos sensibles y específicas que los cultivos.

El tratamiento antibiótico debe iniciarse pronto para evitar complicaciones, recaídas y el desarrollo del estado de portador crónico. Actualmente las fluoroquinolonas son el medicamento de elección en la infección por cepas sensibles, ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas por 5 a 7 días, en los casos complicados debe administrarse intravenosa y extender la terapia hasta 14 días. Si la cepa es resistente, las cefalosporinas de tercera generación son el medicamento de elección: ceftriaxona o cefotaxime durante 7 a 14 días. En los pacientes con complicaciones neurológicas puede considerarse adicionar dexametasona a la terapia antibiótica.

Rickettsiosis

Las rickettsiosis son infecciones zoonóticas causadas por las bacterias del género *Rickettsia* y *Orientia*, de la familia *Rickettsiaceae*. Son microorganismos intracelulares obligados, que se clasifican en cuatro grupos según el genoma: ancestral (no son patógenas para humanos), grupo del tifo; grupo de las fiebres manchadas o exantemáticas, (*R. rickettsii*) y grupo transicional. Se abordará la infección por el grupo de las fiebres manchadas, específicamente *R. rickettsii*, pues los casos documentados en Colombia han sido relacionados con esta especie. El primer brote reportado, conocido por el nombre de "Fiebre del Tobia", fue una serie de casos ocurridos en el Valle del Tobia, Cundinamarca entre 1934 y 1936. De 2006 a 2008 se registraron nuevos casos (Necoclí, Turbo) para una prevalencia del 49% y una letalidad hasta del 54%.

La transmisión de *R. rickettsii* es por artrópodos: garrapatas de la familia *Ixodidae* (géneros *Amblyomma*, *Dermacentor* y *Rhipicephalus*). *R. rickettsii* no necesita un reservorio vertebrado pues infecta toda su progenie, razón por la cual el hombre es un huésped accidental. El período de incubación es de 5 a 14 días luego de la picadura, cuando la sangre del paciente entra en contacto con la saliva infectada del vector. Luego de esto, las bacterias penetran la piel y alcanzan en los vasos las células endoteliales que son el blanco primario, allí se replican ocasionando vasculitis, proceso que explica el espectro grave de la enfermedad. El inicio del cuadro clínico se da con fiebre alta, mialgias y cefalea; antes del exantema característico pueden aparecer náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea. La erupción cutánea es una de las claves potencialmente diagnósticas pues es característica (hasta en el 80% de los casos), el 50% de los pacientes a las 72 horas ya tiene manifestaciones en piel y al quinto día casi el 90%. El rash, caracterizado por máculas rosadas que pueden

evolucionar a petequias, comienza alrededor de las muñecas y los tobillos y se extiende de forma centrípeta, comprometiendo además palmas y plantas (signo muy sugestivo de esta enfermedad). En casos graves (4%) puede haber necrosis en áreas distales. Ocasionalmente puede aparecer ictericia. Algunos pacientes desarrollan síntomas neurológicos por meningitis o meningoencefalitis, y de no tratarse oportunamente, el pronóstico neurológico es malo con secuelas como la encefalopatía global residual. Puede haber lesión renal aguda prerrenal por hipovolemia o necrosis tubular aguda. Adicionalmente se ha reportado edema pulmonar no cardiogénico, derrames pleurales y SDRA. La muerte sobreviene entre 7 a 10 días luego del inicio del cuadro si no se brinda tratamiento temprano. El desenlace fatal es más frecuente en los pacientes con hepatomegalia, ictericia, insuficiencia renal y síntomas neurológicos.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, puede haber aumento de células mieloides inmaduras periféricas, además de anemia y trombocitopenia. Aunque puede existir prolongación en los tiempos de coagulación y descenso del fibrinógeno, la coagulopatía es infrecuente. Hasta el 50% de los pacientes puede presentar hiponatremia por SIADH y elevación de aminotransferasas y bilirrubinas.

Ante la dificultad para un diagnóstico definitivo y la alta mortalidad de los pacientes con fiebres manchadas por *R. rickettsii*, se debe ofrecer tratamiento oportuno (antes de 5 días de haber iniciado los síntomas) si existe sospecha por el contexto clínico y epidemiológico. La mayoría de laboratorios no pueden cultivar *R. rickettsii*, por lo cual el diagnóstico definitivo dependerá de tener una serología positiva, (en promedio aparece del día 7 al 10), siendo casi siempre un diagnóstico retrospectivo, sin ser útil para la decisión clínica. La otra herramienta diagnóstica es la realización de inmunofluorescencia direc-

ta en las biopsias de piel afectada, este procedimiento cuenta con una sensibilidad casi del 90% pero se limita a laboratorios de investigación, debería hacerse máximo hasta 12 horas después de la primera dosis de antibiótico. Por esta razón, el tratamiento empírico es esencial para prevenir la muerte de los pacientes y quizás sea mayor el beneficio que el riesgo de ofrecer antibióticoterapia aun sin confirmación de laboratorio, el manejo consiste en doxiciclina 100mg cada 12 horas vía oral por 7 a 10 días (debe continuarse al menos por dos días más después de que el paciente este afebril).

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla fue la primera arbovirosis descrita y la primera enfermedad en la que se demostró una etiología viral. Es causada por el *virus de la fiebre amarilla*, un *flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, con genoma ARN de cadena sencilla. Hoy en día esta enfermedad únicamente se transmite en África y Suramérica, con reportes de hasta 200.000 casos anuales.

Existen dos ciclos ecológicos implicados en la propagación de la infección, el ciclo selvático en el cual un primate no humano es el hospedero y el vector (en América) los mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* y un ciclo urbano en el que el ser humano es el huésped y el vector son los mosquitos del género *Aedes aegypti*. Otras formas de transmisión incluyen la lactancia materna, las transfusiones y el uso de agujas contaminadas.

Luego de la picadura del vector, el virus es transportado por las células dendríticas al sistema linfático (ganglios y bazo) allí se replica para posteriormente hacer la primera viremia que es asintomática y permite la propagación a otros órganos, donde se replica de nuevo y con la segunda viremia aparecen los síntomas de la en-

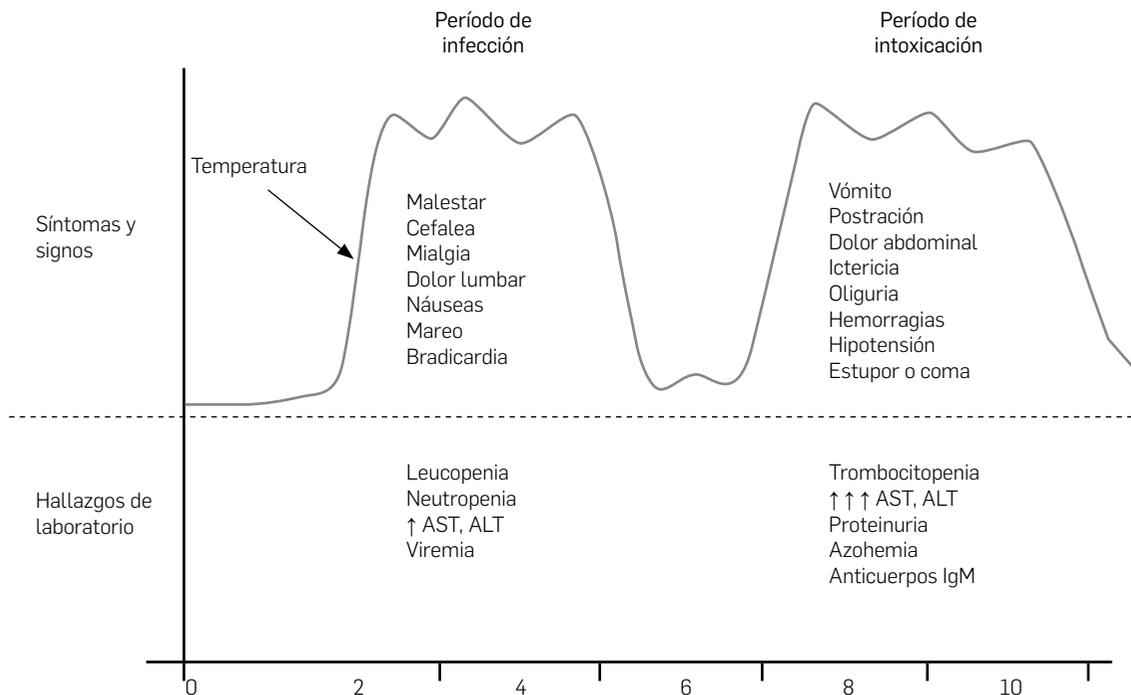
fermedad. El período de incubación de la infección es de 3 a 6 días aproximadamente. El cuadro inicia con fiebre alta de instauración brusca, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas y vómito, clínicamente el paciente presenta inyección conjuntival, eritema facial y puede cursar con disociación esfingotérmica (signo de *Faget*). Esta fase se denomina **período de infección** y tiene una duración de 2 a 5 días, coincide con la viremia detectable y puede asociarse a leucopenia y a elevación de las aminotransferasas. Cuando la fiebre resuelve, el paciente mejora y esto constituye la **enfermedad abortiva**.

Sin embargo, en el 15% de los casos el curso no es benigno y tras 48 horas de remisión se inicia el **período de intoxicación**. En esta fase reaparece la fiebre con dolor abdominal, ictericia, oliguria y manifestaciones hemorrágicas: hematemesis clásicamente descrita como en ripo de café, entre otras complicaciones por sangrado

(epistaxis, melenas, gingivorragia, metrorragia). Este cuadro grave puede resolverse de 7 a 10 días pero hasta el 20% de los pacientes tiene un desenlace letal (50% en las edades extremas). Hasta dos meses después del inicio de la enfermedad puede haber elevación de las aminotransferasas que resuelven posteriormente sin dejar secuelas. Fig 7.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, suele haber trombocitopenia y además disfunción plaquetaria. El aumento de las aminotransferasas puede superar las 1.000UI/l y generalmente la AST se eleva más por el compromiso cardíaco y muscular. Adicionalmente puede haber ictericia por aumento de la bilirrubina directa (aumento en promedio hasta 15mg/dl), estas alteraciones son explicadas por el daño hepático que produce la infección: apoptosis de los hepatocitos generando los cuerpos eosinofílicos o de *Councilman*. El compromiso renal se

Figura 7. | **Diagrama del curso clínico y de las alteraciones de laboratorio de la fiebre amarilla.**



AST: aminotransferasa de aspartato. **ALT:** aminotransferasa de alanina. **IgM:** inmunoglobulina M.

Tomada de Vesga O., Vélez L., Leiderman E., Restrepo A. Enfermedades Infecciosas de Homo Sapiens. Primera edición

evidencia con la elevación de los azoados y la proteinuria que puede llegar a ser franca (hasta 20g/L) y se acompaña a menudo de hematuria microscópica y cilindros. En el electrocardiograma puede encontrarse bradicardia, extrasístoles y cambios inespecíficos del segmento ST-T.

El diagnóstico de la *fiebre amarilla* puede hacerse a través de varios métodos, la limitación consiste en la poca disponibilidad de estas ayudas, pues se centra en los laboratorios de referencia. Durante los primeros días puede detectarse el virus por aislamiento o RT-PCR en suero. La detección de anticuerpos por ELISA se utiliza con frecuencia, estos aparecen luego del quinto día, aunque su rendimiento es limitado por los falsos negativos en la etapa muy temprana de la enfermedad y por los falsos positivos ante in-

fecciones previas o recientes por otros *flavivirus*. No existen medicamentos antivirales útiles para el manejo de esta infección, razón por la cual el tratamiento es de soporte.

Conclusión

Se realizó entonces una revisión breve de cada una de las enfermedades febriles agudas que se incluyen en el síndrome ictero hemorrágico, intentado comparar sus puntos clave para lograr la diferenciación a través de la clínica y el laboratorio. Aunque estas son las infecciones que tienen mayor importancia en nuestro medio, en otras latitudes existen enfermedades que también hacen parte del diagnóstico diferencial y deben tenerse en cuenta según sea el caso.

Lecturas recomendadas

1. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, Octava edición. ELSEVIER, 2015.
2. Vesga O., Vélez L., Leiderman E., Restrepo A. Enfermedades Infecciosas de Homo Sapiens. Primera edición. CIB, 2015.
3. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services.
4. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
5. Guzman, M. G., & Harris, E. (2015). Dengue. *The Lancet*, 385(9966), 453-465.
6. Simmons, C. P., Farrar, J. J., van Vinh Chau, N., & Wills, B. (2012). Dengue. *New England Journal of Medicine*, 366(15), 1423-1432.
7. Wain J, Hendriksen RS, et al. (2014). Typhoid Fever. *The Lancet*, 385(9973), 1136-45.
8. Bhan, M. K., Bahl, R., & Bhatnagar, S. (2005). Typhoid and paratyphoid fever. *The Lancet*, 366(9487), 749-762.
9. White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. Malaria. *Lancet* [Internet]. 2014; 383 (9918): 723-35.
10. Hidalgo, M. (2007). Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia-Volume 13, Number 7—July 2007-Emerging Infectious Disease journal-CDC.
11. Hidalgo, M., Faccini-Martínez, Á. A., & Valbuena, G. (2013). Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Biomédica*, 33(Sup1), 161-78.
12. Cortés, J. A., Romero-Moreno, L. F., Aguirre-León, C. A., Pinzón-Lozano, L., & Cuervo, S. I. (2016). Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio*.

Una aproximación racional al paciente con sepsis

Fabián Jaimes B.

MD. MSc. PhD. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La sepsis se ha definido como una respuesta sistémica del ser humano a una infección bacteriana aguda, suficientemente errática y desproporcionada como para llegar a generar deterioro en la función de diversos órganos y sistemas e incluso causar la muerte. En los últimos años se han propuesto algunas modificaciones a su definición y clasificación, desde el punto de vista del diagnóstico, que deben ser miradas con cautela para su aplicación en la práctica clínica real. En esta revisión se mostrarán los aspectos más relevantes de las nuevas propuestas, junto con su apreciación crítica, así como los componentes fundamentales del tratamiento para estos pacientes.

Lo más relevante de la nueva propuesta

Un grupo de 19 expertos de diversas especialidades médicas fue convocado por la Sociedad Europea de Medicina de Cuidado Intensivo (ESICM) y la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (SCCM, de Estados Unidos), quienes entre Enero de 2014 y Enero de 2015 desarrollaron un intenso trabajo que dio origen a las recomendaciones publicadas en 2016, con el aval de varias sociedades científicas mundiales, denominadas *Sepsis-3* (1). Los aspectos más relevantes de estas recomendaciones se pueden resumir en cuatro componentes: una definición actualizada del síndrome de la sepsis, nuevos criterios clínicos para identificar y definir la

sepsis y el choque séptico y, quizás lo más controversial, una nueva combinación de criterios clínicos para la identificación, en pacientes con sospecha de infección, de aquellos con un peor pronóstico: el llamado *qSOFA* ("SOFA rápido").

La nueva definición: la sepsis se define como una disfunción de órganos que amenaza la vida y es causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección. Esta definición enfatiza la importancia de una respuesta a la infección que no es homeostática y que tiene una potencial letalidad muy superior a la de una infección sencilla. Del mismo modo, el hecho de involucrar disfunción de órganos indica que su fisiopatología es mucho más compleja que la de una infección simplemente acompañada de respuesta inflamatoria, y es consistente con la visión de que existen alteraciones celulares

específicas subyacentes a las anomalías fisiológicas y bioquímicas que se observan en órganos y sistemas. De acuerdo con esta nueva definición, el término “sepsis grave” se consideró innecesario.

Criterios clínicos para identificar los pacientes con sepsis:

a pesar de no contar en la actualidad con una medida clínica que refleje directa y exactamente el concepto de una respuesta desregulada del hospedero, muchos hallazgos del examen físico y las pruebas de laboratorio son indicios claros de inflamación o disfunción de órganos. Por tanto, y luego del análisis de una extensa base de datos de pacientes atendidos en 12 hospitales de Pennsylvania, los expertos recomiendan usar un cambio en el puntaje SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) total de dos puntos o más como la definición de disfunción de órganos. El puntaje SOFA es una combinación de criterios clínicos y de laboratorio que cuantifica la magnitud de la disfunción de órganos (tabla 1) y su valor inicial se presu-

me como cero, a menos que el paciente tenga una disfunción conocida previo al inicio de la infección. Dependiendo del riesgo de base, un puntaje ≥ 2 puede identificar un aumento del riesgo de muerte entre 2 y 25 veces, con respecto a puntajes < 2 .

Criterios clínicos para identificar los pacientes con choque séptico:

el consenso se inclinó por una visión más amplia que diferenciara el choque séptico de la disfunción cardiovascular aislada, y lo definió como un subgrupo de la sepsis en el cual las anomalías circulatorias y del metabolismo celular subyacentes son tan profundas que llevan a un incremento sustancial en la mortalidad. Una extensa revisión sistemática de la literatura, un proceso iterativo de preguntas y respuestas entre los expertos denominado método Delphi y una verificación en al menos tres cohortes retrospectivas independientes, llevó a los expertos a concluir que los pacientes con choque séptico pueden ser identificados por un valor de lactato sérico $>$

Tabla 1. | Puntaje SOFA para disfunción de órganos e identificación de pacientes con sepsis

Puntaje Órgano	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FIO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con ventilación mecánica	< 100 con ventilación mecánica
Coagulación: plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado: bilirrubina, mg/dL	$< 1,2$	1,2 – 1,9	2 – 5,9	6 – 11,9	> 12
Cardiovascular: PAM o vasopresores	≥ 70	< 70	Dopamina $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Dopamina, epinefrina o NE	Epinefrina o NE $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Neurológico: Escala Glasgow	15	12-14	10-12	6-9	< 6
Renal: creatinina, mg/dL	$< 1,2$	1,2-1,9	2 – 3,4	3,5 – 4,9 o diuresis $< 500 \text{ cc}/\text{día}$	> 5 o diuresis $< 200 \text{ cc}/\text{día}$

2 mmol/L (> 18 mg/dL) y la necesidad de medicamentos vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mm Hg, en ausencia de hipovolemia. Esta combinación de criterios se puede asociar con una mortalidad hospitalaria superior al 40% y ofrece una identificación más robusta del concepto fisiológico y epidemiológico del choque séptico que cada uno de los criterios individuales. Es importante recalcar que la aproximación y el manejo clínico no deben cambiar por esta definición, porque la identificación del paciente hipotenso que no responde a líquidos debe ser anterior a la necesidad de vasopresores y a los resultados del lactato. Esta nueva definición fue validada en una cohorte multicéntrica de Medellín (2), donde encontramos menor de frecuencia de choque séptico con respecto a la definición anterior (10,8% vs. 22,8%, respectivamente), pero una mortalidad hospitalaria significativamente mayor (36,5% vs. 16,4%).

Identificación de pacientes con probabilidad de mal pronóstico: el consenso propone un nuevo puntaje clínico, denominado qSOFA o "SOFA rápido", para identificar aquellos pacientes con sospecha de infección que podrían tener un peor pronóstico. En escenarios clínicos fuera de la unidad de cuidado intensivo (UCI), como urgencias o salas generales, la presencia de al menos dos de los siguientes criterios sugeriría al médico la necesidad de investigar más detalladamente la disfunción de órganos, iniciar o escalar el tratamiento apropiado o considerar el traslado a UCI o a monitorización especial: frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones/minuto, presión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg o alteración del estado mental, usualmente detectada por medio de una escala de coma de Glasgow < 15 . Según una publicación adicional del mismo consenso (3), estos tres criterios con sus puntos de corte específicos se seleccionaron entre 21 potenciales candidatos por medio de un modelo estadístico especial y una

medida de desempeño dada por el área bajo la curva ROC (AUROC). El anterior proceso se desarrolló y validó en 4 cohortes retrospectivas y una prospectiva de Estados Unidos y Europa, con aproximadamente 2 millones de historias clínicas disponibles. La medida AUROC determina la capacidad de una prueba para separar los individuos con una condición de aquellos que no la tienen, y sus valores están entre 0,5 para el peor y 1 para el mejor desempeño, respectivamente. El qSOFA tuvo un AUROC de 0,81 para la predicción de mortalidad en pacientes fuera de UCI en la cohorte inicial y valores entre 0,71-0,78 para las otras 4 cohortes (3). Dado que la mayoría de datos para el análisis anterior fueron tomados de bases administrativas retrospectivas, es necesaria una validación prospectiva, externa e independiente del qSOFA. Nosotros realizamos dicha validación en tres cohortes prospectivas en hospitales de Medellín con diferentes criterios de inclusión por urgencias: definición de infección de acuerdo con los criterios del Centro de Control de Enfermedades (CDC), sospecha clínica de infección o sospecha de infección más disfunción de al menos un órgano (4). La mejor AUROC para mortalidad fue de 0,64 para la cohorte con la más estricta definición de infección, en la cual también estuvo la mejor sensibilidad (49%), mientras que la mejor especificidad se encontró en la cohorte más general de sospecha de infección (87%). De acuerdo con lo anterior, la utilidad del qSOFA, al menos en nuestro medio, es cuestionable; y si bien su presencia podría facilitar la identificación de pacientes en riesgo de muerte, la presencia de uno o ningún criterio no debe retrasar ni el diagnóstico ni el tratamiento en aquellos pacientes que el médico juzgue conveniente.

El obstáculo más grande para la introducción de un modelo de diagnóstico adecuado es la carencia de una definición reproducible que

identifique el estándar de oro para la sepsis. La respuesta del ser humano a la infección aguda es extremadamente compleja, heterogénea, dinámica y afectada por múltiples factores internos como la genética y las comorbilidades o externos como el tiempo hasta la consulta y la oportunidad de la atención médica. Por lo tanto, es entendible que aproximadamente en cada década se proponga una nueva definición y diferentes herramientas de diagnóstico. No obstante, el enfoque inicial o la sospecha clínica puede ser razonablemente dirigida desde los motivos de consulta del paciente: en al menos un 85-90% de los casos considerados como sepsis en nuestros hospitales es identificable una fuente primaria de infección (urinaria, respiratoria, piel y tejidos blandos, intraabdominal, otros) y en menos de un 10% no se identifica inicialmente el foco de la misma (5). Por otra parte, en esos pacientes con síntomas derivados de una probable infección el hallazgo del examen físico que parece ser más constante es la taquicardia, con un valor promedio entre 93 y 99 latidos por minuto. Es decir que ante un paciente que presente síntomas comunes de infección de cualquier etiología junto con taquicardia, es aceptable pensar que pueda tener una condición que amerite tratamiento intrahospitalario. En muchos casos esa necesidad de hospitalización es obvia por otros hallazgos del examen físico como la alteración del estado mental, la taquipnea, la hipotensión, la fiebre extrema o la hipotermia. En otros pacientes, en cambio, la única evidencia de un riesgo aumentado de muerte está dada por la hiperlactatemia (6, 7), o por otras pruebas de laboratorio cuya anormalidad sugiere la presencia de disfunción de órganos como la trombocitopenia, la prolongación de los tiempos de coagulación, el aumento en el dímero D, el aumento de los azoados o la hiperbilirrubinemia. En conclusión, una anamnesis adecuada y un examen clínico completo pueden ser suficientes en la mayoría de situaciones para tomar

la decisión de hospitalizar o al menos de dejar en observación a un paciente con sospecha o confirmación de infección; y en esos pacientes en observación u hospitalización, las pruebas de laboratorio mínimas deben incluir lactato, pruebas de coagulación, función renal, función hepática y gases arteriales.

El tratamiento básico de las primeras horas

El tratamiento básico, una vez se concluye el diagnóstico de sepsis, ha estado orientado en los últimos años por las recomendaciones de la campaña de supervivencia a la sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*. <http://www.survivingsepsis.org/Guidelines/Pages/default.aspx>). No obstante, dichas recomendaciones deben ser adaptadas e incluso potencialmente modificadas de acuerdo con las particularidades del medio local; *pero siempre es necesario tener en cuenta que las primeras 3-6 horas de identificación y de atención básica son cruciales para la supervivencia de los pacientes, especialmente en los casos de choque séptico.*

1. *Ante la sospecha de infección y sepsis, incluso sin hipotensión, un primer bolo de cristaloides de 500 - 1000 cc en la primera hora puede ser muy útil para mejorar la perfusión sistémica.* Cuando hay clara hipotensión, definida como presión arterial sistólica < 90-100 mm Hg, este bolo inicial puede ser de 1500 a 2000 cc y se debe pasar en menos de una hora e incluso repetirse. El inicio de esta reanimación con líquidos necesita, a su vez, la cuantificación de la eliminación urinaria de las primeras horas y la vigilancia clínica de los signos de sobrecarga pulmonar de volumen.
2. *Los primeros exámenes de laboratorio, además del lactato y los otros explicados anteriormente, deben incluir una solicitud de hemocultivos de*

al menos dos muestras de 20 cc de sangre periférica cada una y tomadas con una diferencia de al menos 20 minutos. Si bien estos resultados, al igual que los cultivos de otras muestras relacionadas con la que se considera fuente primaria de infección, no cambian nada del tratamiento inicial, son extremadamente útiles para la orientación y/o reducción posterior del tratamiento antibiótico.

3. *Una vez se tomen las muestras para cultivos, el tratamiento antibiótico se debe iniciar rápidamente por vía intravenosa y a la mayor dosis posible.* La selección empírica del antibiótico depende fundamentalmente de la que se considera fuente primaria de infección y del tipo de microorganismos comúnmente implicados en la misma (Gram negativos en infecciones urinarias y Gram positivos en infecciones simples de piel y tejidos blandos, por ejemplo). Usualmente no es necesario, y puede incluso ser nocivo, emplear combinaciones de antibióticos de manera empírica en infecciones diferentes de la neumonía; pero el cubrimiento inicial sí podría en algunos casos considerar un espectro amplio de microorganismos. Cualquier selección inicial de antibióticos, sin embargo, debe ser revisada y re-evaluada cada día para un potencial de-escalamiento a un espectro más dirigido.
4. *El paciente que se presenta con hipotensión necesita un tratamiento mucho más cuidadoso y una vigilancia más estricta, que generalmente es imposible por fuera de una Unidad de Cuidado Intensivo.* Un acceso venoso central con un catéter subclavio, yugular o femoral es necesario para el suministro de vasopresores y eventualmente para cuantificar ciertas medidas relacionadas con el funcionamiento cardíaco. Igualmente, una línea arterial invasiva es necesaria para tener certeza en lograr la meta de mantener la presión arterial media (PAM) por encima de 65-70 mm Hg. Esta misma consideración de la necesidad de remisión a UCI se aplica cuando el paciente tiene otras manifestaciones de hipoperfusión aunque la hipotensión no sea evidente: alteración del estado mental, piel fría y sudorosa con retardo del llenado capilar, eliminación urinaria menor de 0.5 ml/kg/hora en las primeras 4 horas o valor de lactato superior a 4 mmol/litro.
5. *La persistencia de hipotensión a pesar de los bolos de cristaloides indica la necesidad de usar medicamentos vasopresores.* El fármaco vasopresor de primera elección es la norepinefrina, que se debe iniciar en infusión continua y con titulación hasta lograr las metas de PAM de 65-70 mm Hg. Dado que este medicamento se debe aplicar por una vena central, puede ser necesario hasta realizar dicho procedimiento y/o conseguir la admisión a UCI, suministrar durante un breve periodo de tiempo dopamina por una vena periférica a una dosis titulada de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ que permita mejorar la presión arterial.
- 6- *Se debe vigilar estrechamente el estado de oxigenación y la ocurrencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (ARDS).* La primera indicación es la sencilla determinación de la frecuencia respiratoria al ingreso en todos los pacientes. Esta simple medida permite identificar señales básicas de hipoxia como una frecuencia respiratoria mayor de 20-24 respiraciones por minuto, la cual debe ser corroborada y cuantificada con el resultado de una gasimetría arterial. Si se cuenta con un oxímetro de pulso, aquellos pacientes con saturación menor al 95% necesitan vigilancia más estrecha, radiografía de tórax y gases arteriales. El índice de oxigenación dado por el valor de presión arterial de oxígeno (PaO_2) dividido por el valor de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,

en valores inferiores a 300 es la confirmación de un trastorno de oxigenación que requiere cuidado especial.

Las anteriores recomendaciones básicas para realizar en las primeras 3-6 horas de atención deberían permitir estabilizar a la mayoría de pacientes, y también reconocer a aquellos que necesitan soporte vital avanzado. Nunca sobra recordar que la sepsis mata más personas en el mundo que el cáncer o los infartos, y que la principal medida de salud pública contra muchas de estas muertes innecesarias es que los médicos piensen en el diagnóstico de sepsis, lo sospechen cuando es pertinente en los pacientes que atienden con sospecha de infecciones agudas de cualquier etiología o gravedad, y que actúen rápidamente en consonancia con esa sospecha.

Lecturas recomendadas

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-10.
2. Jaimes F, Ascuntar J, Hincapie C, Valencia M, Vallejo C, Moncayo G, et al. New clinical criteria for septic shock are valid and reproducible: An independent prospective cohort. *Critical care medicine*. 2016;44(12):417.
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):762-74.
4. Jaimes F, Leon A, Ascuntar J, Niño C, Londoño J, Plaza M, et al. Prospective validation of qSOFA in emergency services: A useless bedside clinical score. *Critical care medicine*. 2016;44(12):429.
5. Leon AL, Hoyos NA, Barrera LI, De La Rosa G, Dennis R, Duenas C, et al. Clinical course of sepsis, severe sepsis, and septic shock in a cohort of infected patients from ten Colombian hospitals. *BMC infectious diseases*. 2013;13:345.
6. Londono J, Leon AL, Rodriguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. [Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension]. *Medicina clinica*. 2013;141(6):246-51.
7. Jaimes F, Londoño J, Niño C, Morales C, Leon J, Mejia L, et al. No association of clinical hypoperfusion variables with lactate clearance and mortality. *Critical care medicine*. 2016;44(12):98.

Infección urinaria: visión de una misma enfermedad en escenarios diferentes

Juan Guillermo Gamboa Arroyave.

Especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor del departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La infección urinaria es el proceso inflamatorio de cualquier estructura del tracto urinario secundario a la infección por microorganismos, casi siempre bacterias, pero pueden estar implicados hongos, micobacterias, y más remotamente parásitos y virus. De aquí en adelante se hará referencia a la infección urinaria de etiología bacteriana. Más del 90% de las infecciones urinarias son ocasionadas por enterobacterias, dentro de las que resalta *E. coli*, que dan cuenta de más del 80% de los aislamientos. La infección del tracto urinario (ITU) es la segunda causa de sepsis reportada en la literatura mundial; sin embargo, en el estudio realizado en Colombia por *Jaimés et al*, se encontró a la infección urinaria como la primera causa de septicemia, ocasionando 28.6% de las infecciones adquiridas en la comunidad, y seguida por neumonía e infecciones de tejidos blandos en un 22.8% y 21.8%, respectivamente. Ocasiona 8 millones de consultas cada año en EEUU, un millón de ellas en urgencias, y da cuenta de aproximadamente 100.000 hospitalizaciones anuales.

Aunque la infección urinaria es muy frecuente, existe una preocupación mundial por su sobrediagnóstico, tanto en los servicios de urgencias como en los ambulatorios, y el consecuente sobreuso de antibióticos. En 2014 el CDC publicó una cifra alarmante en cuanto al uso de antibiótico en infección urinaria, 39% de las prescripciones en el medio hospitalario fueron innecesarias. Es muy probable que en nuestro medio la situación sea mucho peor como consecuencia de la limitación del laboratorio de microbiología en los primeros niveles de atención. Por lo anterior, tal vez el objetivo más importante de este capítulo es intentar dejar claro el concepto

bacteriuria asintomática y el diagnóstico de la infección urinaria sintomática.

La prevalencia de las infecciones urinarias es mayor en mujeres, aunque en el período neonatal es más frecuente en hombres. Después de los 50 años la diferencia se acorta entre ambos géneros como consecuencia de la hiperplasia prostática, que favorece la obstrucción de la vía urinaria y aumento de los episodios de infección. Entre los 20 y los 40 años alrededor del 5% de la mujeres tienen bacteriuria asintomática, pero puede llegar al 50% en la población adulta mayor de ambos géneros. Alrededor del 50 a

80% de las mujeres presentarán en su vida por lo menos un episodio de infección urinaria, que casi siempre se trata de cistitis, y aproximadamente el 20 a 30% de las mujeres con un episodio de ITU, tendrán recurrencia.

La causa más frecuente de ITU es *E. coli* siendo el 75 a 90% de los aislamientos, seguido de *S. saprophyticus* en un 5 a 15% (principalmente en mujeres jóvenes con cistitis), y otros bacilos Gram negativos en el 5 a 10% restante (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* y *Citrobacter*). En los casos de ITU complicada, *E. coli* sigue siendo el microorganismo más frecuente, pero aparecen también *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii* y *Enterococcus faecalis*. En los casos de pielonefritis hematógena, menos del 2% de los casos, se debe considerar *Salmonella spp*, *S. aureus* y *Candida spp*.

Como en todas las enfermedades infecciosas, la patogénesis de la ITU depende de la interacción entre ambiente, hospedero y patógeno. En el ambiente los factores más importantes son los cambios en el pH vaginal y de la flora de lactobacilos a enterobacterias, el coito y el uso de dispositivos externos (por ejemplo, sonda vesical). En el hospedero se deben tener en cuenta las malformaciones de la vía urinaria, morbilidades como la diabetes y predisposición genética (se han encontrado polimorfismos que se asocian con mayor incidencia y con recurrencia). Finalmente, en el patógeno, se ha descrito sobre todo en *E. coli*, la presencia de factores de virulencia como *fimbrias P* (mayor capacidad de invasión), y *pili tipo 1* que favorece la unión al urotelio.

Manifestaciones clínicas

Como síntomas urinarios se deben reconocer: disuria (LR positivo 1.5), polaquiuria (LR positivo 1.8), pujo, tenesmo vesical y urgencia. Además,

puede relatarse hematuria y, cuando la infección es alta, se presenta fiebre, dolor abdominal, dolor en flancos, dolor lumbar y se puede encontrar en el examen físico dolor con la puño-percusión en el ángulo costovertebral (LR positivo 1.7). En pielonefritis también es muy frecuente encontrar cefalea, náuseas, vómito, diarrea y síntomas generales. La ausencia de síntomas urinarios bajos no descarta el diagnóstico de pielonefritis, solo el 30-50% de los pacientes con ITU alta tienen síntomas irritativos. La hiperpigmentación, la fetidez, el aspecto turbio y el sedimento en la orina **no son síntomas urinarios** y no deben llevar a la realización de estudios adicionales en la orina (como uroanálisis o urocultivo), en ausencia de otros síntomas. La historia de flujo vaginal, irritación vulvar o su evidencia en el examen físico, en ausencia de compromiso sistémico, disminuyen la probabilidad de infección urinaria, con LR negativo de 0.34, 0.24 y 0.69, respectivamente.

Hay escenarios en los que esas manifestaciones clínicas tienen menos utilidad como en los pacientes con alteración de la conciencia, los que se encuentran bajo sedación en unidades de cuidado crítico, los pacientes con alteraciones neurológicas graves de base, o con trauma raquímedular, y en los ancianos, donde la única manifestación puede ser un síndrome confusional agudo. Allí es donde cobra mayor importancia un estudio juicioso y sistemático de una posible infección.

Diagnóstico

Para el diagnóstico lo más importante es realizar una historia clínica y un examen físico completos y exhaustivos. Una vez se tengan elementos para considerar infección urinaria deberán realizarse diferentes ayudas diagnósticas que dependerán del escenario y la gravedad del paciente.

- **Uroanálisis:** es el estudio más importante en la evaluación de la infección urinaria. La sensibilidad es buena y aumenta a medida que se van sumando hallazgos. La piuria es el elemento de mayor relevancia, definida como la presencia de más de 10 leucocitos/ml o más de 5 leucocitos por campo de alto poder en la evaluación del sedimento, teniendo la primera mayor rendimiento diagnóstico por ser más sensible e igualmente específica. La estera leucocitaria tiene sensibilidad y especificidad para detectar más de 10 leucocitos/ml en orina, del 72% y 82%, respectivamente. Los nitritos tienen una sensibilidad del 54% y una especificidad del 98%. La sensibilidad de ambos hallazgos juntos es del 43% y la especificidad del 96%. Además, se puede encontrar hematuria y proteinuria, pero estos dos hallazgos siempre deben juzgarse según el contexto clínico dada la posibilidad de que se presenten como manifestación de un síndrome nefrítico.
- **Urocultivo:** cuando se obtiene crecimiento de más de 100.000 (10^5) unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de un microorganismo en una muestra tomada por micción espontánea, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico son de aproximadamente 90%. La evidencia disponible en la actualidad ha favorecido el diagnóstico de ITU en pacientes sintomáticos al obtener crecimiento de tan solo 100 (10^2) UFC/ml de una misma bacteria. Con esto se logró aumentar la sensibilidad a un 95%, y apenas se sacrifica discretamente la especificidad. Cuando se toma la muestra por catéter vesical, en cualquier escenario, se considera positiva al obtener 100 (10^2) UFC/ml de un microorganismo. Si se toma una muestra por punción suprapúbica, el crecimiento de tan solo una bacteria es suficiente para el diagnóstico de ITU.
- **Hemocultivos:** no está indicada la realización de hemocultivos en ITU baja. En pielonefritis no complicada se ha reportado un rendimiento hasta del 25%, aunque en ese escenario probablemente no cambie el manejo la realización de hemocultivos. En sepsis e ITU alta complicada su realización es imperativa.
- **Pruebas de función renal:** en infecciones altas siempre debe evaluarse la función renal por varios motivos: 1) La alteración es un marcador de afección sistémica. 2) Puede alertar sobre la presencia de una nefropatía obstructiva de base o de una complicación. 3) Es fundamental conocer la tasa de filtración glomerular para la prescripción de antibióticos.
- **Reactantes de fase aguda:** la leucocitosis con neutrofilia, el aumento en los valores de proteína C reactiva y de velocidad de sedimentación globular, sugieren la presencia de un proceso inflamatorio activo. Carecen de especificidad pero en algunos escenarios pueden ayudar a desenmascarar el compromiso sistémico causado por una infección urinaria.
- **Estudios de extensión para evaluar disfunción orgánica:** cuando se presenta un paciente con septicemia se debe evaluar, además de todo lo anterior, la oxigenación con gases arteriales, la perfusión tisular con la medición de ácido láctico, las pruebas bioquímicas hepáticas y las pruebas de coagulación.

Indicaciones de ecografía de vías urinarias y otras imágenes diagnósticas

La realización de una imagen para evaluar el árbol urinario no está indicada en todos los casos de infección urinaria; y cuando sí lo está la ultrasonografía es suficiente para la evaluación. Varios estudios observacionales han mostrado

los escenarios donde con mayor frecuencia se encuentran anomalías en la vía urinaria:

Pacientes con antecedente de malformación de la vía urinaria, tienen mayor riesgo de presentar complicaciones.

- Pacientes con historia de urolitiasis o con sintomatología que sugiere urolitiasis. Aunque la ecografía debe ser el estudio inicial, el método diagnóstico de elección es la urotomografía simple.
- Persistencia de fiebre luego de 72 horas de tratamiento antibiótico efectivo, obliga a descartar absceso renal o pionefrosis.
- Pacientes con diabetes mellitus. Por el riesgo aumentado de pielonefritis y cistitis enfisematosas.
- Hombres, en jóvenes por anomalías congénitas de la vía urinaria; y en adultos mayores, por el alto riesgo de uropatía obstructiva.
- Pacientes inmunosuprimidos.
- Alteración de la función renal (aguda o crónica).
- Infecciones urinarias recurrentes (dos o más en 6 meses, o tres o más en un año), por el alto riesgo de alteración anatómica o funcional.
- Podría considerarse en pacientes con sepsis y disfunción orgánica, en quienes la detección temprana de colecciones o nefropatía obstructiva llevarán a intervenciones que mejoren el pronóstico en el tratamiento de la infección.

Aunque el grupo es grande, en la mayoría de los casos no se requiere ninguna imagen para el diagnóstico de una infección urinaria. Todos los escenarios anteriores se consideran como **infección urinaria complicada**.

Tratamiento

En el tratamiento se deben tener en cuenta dos pilares: las medidas generales y el tratamiento antibiótico. Dentro de las medidas generales debe distinguirse el paciente que se encuentra críticamente enfermo, con sepsis, garantizando la reanimación según los parámetros de la *Surviving Sepsis Campaign*.

Con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad, cuando el paciente curse con sepsis o choque séptico no deberá retardarse el inicio del tratamiento antibiótico más allá de una hora.

Considerar la etiología más probable permitirá al clínico establecer el mejor tratamiento antibiótico empírico, que concuerda, casi siempre, con el esquema antibiótico definitivo. La etiología más frecuente en todos los grupos es *E. coli*, seguida del resto de bacilos Gram negativos mencionados anteriormente.

En cistitis:

- Nitrofurantoína, tabletas de 100 mg, una cada 6 horas por 5 días.
- Trimetoprim/sulfametoxazol tabletas 160/800 mg, una tableta cada 12 horas por 3 días. La elección de este medicamento depende de la resistencia local. En el nuestro la sensibilidad descrita está por debajo del 50% de los aislamientos.
- Fosfomicina, sobres de 3 g. Un sobre dosis única. Es una excelente elección por la facilidad para tomarlo pero como desventaja tiene su costo en nuestro medio, y que no está incluida en el plan obligatorio de salud (POS).
- Ciprofloxacina u otras fluoroquinolonas. La dosis dependerá de la quinolona escogida, la única que se encuentra en el POS para esta indicación es ciprofloxacina. En nuestro medio la tasa de resistencia se acerca al 40%

y por esa razón su indicación como primera elección queda cuestionada. El tratamiento se debe dar por 3 días.

En pielonefritis, el tratamiento dependerá de la condición clínica, que a su vez determinará la indicación de hospitalización. Nitrofurantoína y fosfomicina no son opciones de tratamiento para pielonefritis porque carecen de efecto sobre el parénquima renal. En nuestro medio la resistencia de *E. coli* a ampicilina/sulbactam supera el 50% y por eso no se debe considerar una opción para el tratamiento. Para el paciente candidato a tratamiento ambulatorio las guías sugieren una dosis inicial de ceftriaxona de 1 g, o de un aminoglicósido, seguido del tratamiento con quinolonas mientras se tiene disponible el resultado del urocultivo. Cuando se decide manejo intrahospitalario el tratamiento empírico pudiera estar basado en quinolonas, pero por la resistencia referida anteriormente se prefiere el uso de betalactámicos, como aztreonam (aunque quedaría por fuera el tratamiento de cocos Gram positivos como *E. faecalis* y *S. aureus*, como la frecuencia de estos aislamientos es baja podría ser una buena opción); piperacilina/tazobactam (en la actualidad es el tratamiento empírico de elección en muchas instituciones de la ciudad); ceftriaxona (su uso se limita por la mayor capacidad de inducción de betalactamasas de espectro extendido BLEE-); y aminoglicósidos (una excelente opción, sobre todo en pacientes jóvenes y sin alteración de la función renal; se prefiere amikacina porque la sensibilidad de *E. coli* en nuestro medio se acerca al 100%). Cuando se sospeche infección por gérmenes multirresistentes o con expresión de BLEE, el tratamiento empírico debe ser iniciado con carbapenems o aminoglicósidos.

El tratamiento debe prolongarse por 7 días, cuando haya ITU complicada por 10 a 14 días, y en caso de absceso perinéfrico, además del drenaje cuando esta indicado, por 21 a 28 días.

Algunos escenarios especiales

Bacteriuria asintomática: se define bacteriuria asintomática, en mujeres, como la presencia de más de 100.000 UFC de un mismo microorganismo en dos urocultivos tomados por micción espontánea de manera consecutiva, y en ausencia completa de síntomas urinarios. En hombres solo se requiere una muestra para el diagnóstico. Cuando la muestra se toma a través de catéter vesical, en cualquier género, solo requiere de una muestra con crecimiento de más de 100 (10²) UFC de un microorganismo. Puede asociarse con piuria, nitritos, o cualquier hallazgo anormal en el uroanálisis, sin que ello condicione el diagnóstico de infección urinaria sintomática. Tratar una bacteriuria asintomática aumenta hasta 30% el riesgo de infección urinaria sintomática en el siguiente año, con el agravante de una mayor probabilidad de ser ocasionada por gérmenes resistentes. La evidencia actual solo respalda el tratamiento de la bacteriuria asintomática en las mujeres embarazadas, por el riesgo aumentado de pielonefritis y de eventos adversos relacionados con la gestación; procedimientos urológicos cruentos, es decir que conlleven lesión del urotelio o sangrado; y según algunos autores, en los primeros tres meses luego del trasplante renal. Tratar la bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas disminuye 75% el riesgo de desarrollar pielonefritis.

Mujeres: en mujeres en edad reproductiva la presencia de síntomas urinarios bajos y un uroanálisis sugestivo de infección, en ausencia de flujo vaginal anormal e irritación vulvar, hacen el diagnóstico de cistitis aguda (cuando no hay síntomas sistémicos). En la última versión de las guías IDSA recomiendan incluso dar tratamiento antibiótico sin necesidad de urocultivo, empleando nitrofurantoína, fosfomicina, trimetoprim/sulfametoxazol o quinolonas. Sin embargo, teniendo en cuenta el grave problema de

resistencia a los antibióticos que hay en nuestro medio y la ausencia de conocimiento de perfiles de sensibilidad en este escenario, podríamos considerar, siempre que sea posible, realizar un urocultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Cuando se trate de infección urinaria alta o en los casos de ITU complicada, siempre se debe tomar uroanálisis y urocultivo, y si hay compromiso sistémico también hemocultivos. Es fundamental resaltar que en pacientes críticamente enfermos, la toma de muestras para los estudios microbiológicos no debe retardar el inicio de antibiótico.

Mujeres ancianas (mayores de 65 años):

en esta población la incidencia de bacteriuria asintomática es mucho mayor, se ha reportado desde el 16% hasta el 50%. Además, con mucha frecuencia existen síntomas urinarios crónicos como consecuencia de incontinencia e irritación vulvar. Se han realizado múltiples estudios para evaluar la presencia de síntomas en esta población y hasta ahora se reconocen como probables síntomas urinarios la disuria aguda (menor de 7 días), el empeoramiento de la urgencia, y la polaquiuria, con *LR positivo* de 1.31, 1.29 y 1.16, respectivamente. En 25 a 50% de los casos los síntomas urinarios se resuelven en la primera semana sin usar antibióticos, y ello soporta la posibilidad de realizar una evaluación juiciosa pues el retardo en el inicio de antibiótico, siempre y cuando la paciente no curse con sepsis, no se asocia a eventos adversos. Con mucha frecuencia las pacientes consultan por delirium como consecuencia de la deshidratación que se produce al disminuir la ingesta de líquidos para evitar la polaquiuria derivada de la incontinencia, y solo con la hidratación se resuelven los síntomas.

Hombres: ya se ha hecho referencia en el texto acerca de la particularidad de la infección urinaria en hombres. Para puntualizar es importante reconocer el aumento en la incidencia de ITU

en los hombres mayores de 50 años como consecuencia de la enfermedad prostática, los síntomas urinarios no varían, pero es importante diferenciarlos de los síntomas urinarios del tracto inferior crónicos que se presentan en los pacientes con hiperplasia prostática. Como se presume patología obstructiva se considera que la ITU en hombres es complicada y por esa razón siempre se debería evaluar con imagen por lo menos en el primer episodio. En los hombres siempre se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial la prostatitis aguda.

Infección urinaria asociada a catéter vesical y en pacientes con trauma raquimedular:

lo más importante con relación a la infección asociada a catéter es reevaluar la indicación de sondas vesicales permanentes, cateterismos vesicales intermitentes, bien sea transitorios o de uso prolongado. En las guías de la IDSA se dedica una sección importante a dar recomendaciones para disminuir el uso de sondas vesicales (por ejemplo: vigilancia activa de la prescripción de sondas, alarmas en los pacientes con sondas, médicos dedicados a vigilar estos aspectos, y educación continua). La incidencia de ITU cuando se usan cateterismos intermitentes es 0.41/100 personas/día, 0.36/100 personas/día cuando se usan catéteres tipo condón (conocidos en nuestro medio como urofundas o uroships), comparado con 2.7/100 personas/día cuando se deja una sonda vesical permanente. La prevalencia de bacteriuria asintomática en los pacientes que usan cateterismos intermitentes o a quienes les realizaron esfinterotomía es del 50%, la mitad en comparación con los pacientes con sonda vesical permanente, en donde la prevalencia se acerca al 100%.

La orina hiperpigmentada y fétida no distingue entre bacteriuria asintomática e infección urinaria. En los pacientes con sonda vesical pueden aparecer como manifestaciones clínicas dolor suprapúbico, dolor costovertebral, fiebre y com-

promiso sistémico, en ausencia de síntomas urinarios, aunque ocasionalmente puede aparecer quejas de estranguria y tenesmo vesical.

En los pacientes con trauma raquímedular la ausencia de síntomas cuando el nivel sensitivo es alto hace que el diagnóstico de infección urinaria sea un reto; sin embargo, algunos signos y síntomas como la sensación de malestar, el aumento de la espasticidad, hiperreflexia, incontinencia, y la disreflexia autonómica, se han asociado significativamente con la presencia de infección urinaria activa:

Lecturas recomendadas

1. Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and practices of infectious disease*. Octava edición, año 2015, capítulo 74.
2. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19 edición, año 2015, *Urinary Tract Infections Pyelonephritis and Prostatitis*, capítulo 162.
3. Vesga, O., Vélez, L., Leiderman, E., Restrepo, A. *Fundamentos de Medicina Enfermedades infecciosas de Homo sapiens*. Primera edición, año 2005, *Infecciones del tracto urinario*. Capítulo 59.
4. Hoonton, T. *Uncomplicated Urinary Tract Infection*. N Engl J Med 2012;366:1028-37.
5. Raynor, M. *Urinary Infections in Men*. Med Clin N Am 95 (2011) 43–54.
6. Gupta, K. *Urinary Tract Infection – in the clinic*. Ann Intern Med. 2012;156:ITC3-1.
7. Mody, L. *Urinary Tract Infections in Older Women*. JAMA. 2014;311(8):844-854.
8. Gupta, K, et al. *International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clinical Infectious Diseases 2011;52(5):e103–e120

Enfoque del paciente con sospecha de tuberculosis pulmonar

Karen Andrea García Rueda

Residentes de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Sebastián Sánchez López

Residentes de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Las micobacterias pertenecen a la familia *Mycobacteriaceae*, dentro de la cual se ubica el complejo *M. tuberculosis*, que comprende varias especies patógenas, la más importante de ellas *M. tuberculosis*, que ocasiona la mayoría de infecciones a nivel mundial (excepto en África, donde hasta el 50% de estas se dan por *M. africanum*). Respecto a las características del agente, destaca ser un bacilo aerobio obligado, no esporulado, y con crecimiento lento debido a los lípidos que forman su pared, características que lo convierten en un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR, resistente a la decoloración con ácido y alcohol).

La transmisión de la infección se da típicamente por la inhalación de aerosoles, microgotas de menos de 5 μm , las cuales contienen cada una entre 1 y 5 bacilos, y son capaces de permanecer en el ambiente hasta 30 minutos después de ser expulsadas. La efectividad de dicha transmisión aumenta con la intimidad del contacto y con la carga bacilífera de la fuente.

Una vez los bacilos llegan a los alveolos son fagocitados por macrófagos no activados, donde inician su replicación intracelular. Algunos

individuos logran controlar la replicación por medio de la inmunidad innata, quedando libres del microorganismo pero sin memoria inmunológica; sin embargo, en la mayoría de los casos el macrófago es incapaz de controlar la infección dado el bloqueo del fagolisosoma que ejerce el bacilo a través del sistema ESX-1, quedando así establecida la infección en el parénquima pulmonar. A partir de este órgano se disemina a través del sistema linfático, transportado por macrófagos infectados, hacia los ganglios mediastinales, y en individuos con un sistema inmune no completamente competente, prácticamente a cualquier órgano. Posteriormente se desarrolla la inmunidad adquirida, permitiendo el control de la infección a través de una respuesta de hipersensibilidad tipo IV, proceso durante el cual el paciente puede manifestar eritema nodoso, conjuntivitis flictenular, fiebre, y malestar general. Durante esta fase además se da la conversión de la prueba de tuberculina (3-9 semanas después) y la aparición de los complejos de *Ghon*, *Ranke* y *Simon*, que son la manifestación radiológica de la necrosis del foco pulmonar primario, parénquima y ganglios mediastínicos, y focos metastásicos respectivamente. Sin embargo la presencia de

determinados factores (coinfeción con el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, diabetes mellitus, tabaquismo, consumo frecuente de alcohol, neoplasias hematológicas, gastrectomía, estar en terapia con inmunosupresores y la silicosis) puede generar enfermedad progresiva (en cualquiera de los órganos que hayan sido alcanzados por el bacilo) o reactivación de la enfermedad después de llevar un tiempo indeterminado de latencia. La presentación clínica de la enfermedad activa varía según el órgano, y en este caso se hablará principalmente de la enfermedad pulmonar.

Las primeras fases de Tuberculosis (TB) son asintomáticas y la infección puede ser descubierta incidentalmente en una radiografía de tórax. Sin embargo, el crecimiento de la población de bacilos ocasiona la aparición de síntomas, y en la mayoría de los casos, la presentación clínica es más o menos homogénea: síntomas constitucionales inespecíficos, entre los cuales destaca la pérdida de peso involuntaria con hiporexia, tos con duración mayor de dos semanas, siendo generalmente productiva y ocasionalmente hemoptoica, asociada a dolor torácico variable, fiebre o sudoración nocturna, y un examen físico pulmonar que puede ser normal o tener hallazgos auscultatorios anormales como roncus, sibilancias, soplo tubárico, entre otros. La disnea es infrecuente en TB y su hallazgo debe hacer sospechar complicaciones locales o compromiso pulmonar extenso.

Respecto a la TB extrapulmonar, debe mencionarse que las dos presentaciones más comunes son la TB pleural y ganglionar. La primera ocurre en el 20% de los casos, especialmente en pacientes coinfectados con VIH. El compromiso pleural es unilateral y está asociado a fiebre, dolor pleurítico, disnea, y tos seca. Para la segunda forma, los ganglios cervicales se ven frecuentemente comprometidos aunque puede extenderse a otros grupos, con compromiso asi-

métrico, crecimiento rápido y tamaños >4 cm, fluctuantes, y no dolorosos. En estos pacientes, si se obtiene una radiografía de tórax se pueden apreciar adenopatías hiliares o mediastinales.

Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis implica, además de un cuadro clínico compatible, la demostración microbiológica de la infección por tuberculosis, para esto existen varios métodos, a saber:

- **Examen directo con tinciones para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en esputo:** Es un método rápido y económico aunque con baja sensibilidad (30-60%) por lo que se requiere hacer muestras seriadas (en general 3 muestras consecutivas) para aumentar la misma. La prueba solo detecta la presencia o no de BAAR, pero no puede determinar si se trata o no de *M. tuberculosis*, pues esto solo puede identificarse a través del cultivo.
- **Cultivos:** es la prueba de referencia para el diagnóstico, en general tienen una sensibilidad cercana al 90% independiente del método usado (medio sólido: *Lowenstein-Jensen, Ogawa*; o medio líquido: *Middelbrook 7H10, 7H11* y caldo 7H9), y son la base para la detección del agente, diferenciación entre micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, y la aplicación de las pruebas de sensibilidad a fármacos, por lo que siempre que se sospeche tuberculosis es necesario cultivar las muestras, independiente del resultado de los demás métodos utilizados.
- **Detección de ácidos nucleicos:** En conjunto las pruebas moleculares son más específicas que sensibles, por lo cual un resultado negativo en una de ellas en un paciente con

alta sospecha no me descarta el diagnóstico, y al igual que con el examen directo, la muestra debe cultivarse. Un caso especial lo presenta la prueba *Gene-Xpert*, que además de tener un rendimiento superior a las baciloscopias seriadas, permite determinar la sensibilidad a rifampicina de la micobacteria aislada (mutación en el gen *rpoB*, presente en el 95% de las cebras de *M. tuberculosis* resistentes, que a su vez son también resistentes a isoniazida en su mayoría). Sin embargo en miras a la optimización de recursos, actualmente tiene escenarios específicos donde debe ser solicitada; según la normatividad colombiana se debe usar esta prueba para evaluar susceptibilidad microbiológica en:

- Personas previamente tratadas para TB
 - Poblaciones vulnerables: privado de libertad, escolar, personal de salud, albergues geriátricos, fuerzas militares y de policía, habitantes de calle, población migrante, caso de tuberculosis en frontera, e indígenas.
 - Población de alto riesgo: VIH y otras formas de inmunosupresión, diabetes, desnutrición, embarazo, EPOC, farmacodependientes.
 - Para el diagnóstico de TB activa, el rendimiento de la prueba depende de la positividad de la baciloscopia (examen directo), y en casos en los que ésta sea negativa y la sospecha clínica persista (intermedia a alta) su utilidad reviste importancia para el diagnóstico de infección de *novo*.
- **Adenosina Deaminasa (ADA):** es una enzima presente en el linfocito T maduro, que aumenta en respuesta a la activación del mismo (por lo que como se comprenderá su especificidad no es muy alta), tiene papel especialmente en la tuberculosis pleural, no así en la forma pulmonar.

- **Tuberculina:** no es una prueba diagnóstica de enfermedad sino de infección, y se basa en la hipersensibilidad retardada que generan las micobacterias al entrar en contacto con el organismo. Se plantean varios inconvenientes a la hora de acercarse al diagnóstico a través de esta prueba: En primer lugar, las proteínas usadas para el test son comunes a varias micobacterias, por lo tanto su positividad indica que hay respuesta inmune frente a alguna de estas, no necesariamente *M. tuberculosis*; en segundo lugar existen falsos negativos en caso de disminución en la capacidad del sistema inmune o por efecto *booster* (tomar nueva tuberculina en 1 semana). No obstante, continua siendo útil por lo que se considera importante explicar al lector su interpretación según el grupo poblacional al que pertenezca el paciente (tabla 1).

- **Pruebas basadas en el Interferón gamma:** tampoco es una prueba diagnóstica de enfermedad sino de infección, el mecanismo en el que se fundamenta es en la producción de interferón- γ por los linfocitos T del paciente al ser expuestos a antígenos de *M. tuberculosis* como ESAT-6 y CFP-10, lo cual hace que el problema de interacción con la exposición a otras micobacterias sea superado; sin embargo, la sensibilidad respecto a la tuberculina no cambia y el costo si incrementa.

Tabla 1: Interpretación de la prueba de tuberculina

Población	Positividad
VIH, Trasplantados, inmunosuprimidos, contactos recientes con TB	≥5 mm
Usuarios de drogas IV, empleados o residentes en instituciones como prisiones, hospitales, hogares de paso, personal de laboratorio de microbiología, pacientes con silicosis, DM, ERC, oncológicos, gastrectomía, derivación yeyuno-ileal o pacientes con pérdida ≥10% del peso corporal ideal.	≥10 mm
Resto de población	≥ 15 mm

Tomado y Adaptado de (15)

Tratamiento y seguimiento

La TB representa el mejor ejemplo de cambio de la historia natural de la enfermedad con intervención médica, pues previo al uso de antitubercinóticos la mortalidad alcanzaba el 50%. En cambio desde el inicio de la era antibiótica se considera a la tuberculosis una enfermedad curable y con mortalidad prevenible. Al revisar las características de los aislamientos se encuentra que el 80% de estos corresponden a micobacterias susceptibles a todos los tratamientos, por lo que las fallas terapéuticas se deben esencialmente a esquemas inadecuados o a falta de adherencia al tratamiento; por lo cual el tratamiento para la tuberculosis pulmonar debe seguir ciertos principios según la organización mundial de la salud: acortado (duración de seis meses), supervisado (las pastillas deben ser ingeridas frente al personal de salud), basado en un esquema diario (lunes a sábado) por dos meses de la combinación isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) o estreptomycin (S) seguido por una fase de cuatro meses de administración tres veces por semana de H + R. Lo anterior es válido cuando la infección se da por micobacterias sensibles. En la tabla 2 se resumen las indicaciones para inicio de tratamiento anti tuberculoso así como la posología.

La figura 1 muestra cómo se realiza el tratamiento y seguimiento del paciente con sospecha TB pulmonar, recordando que antes de iniciar el tratamiento debieron haberse recolectado 3 muestras seriadas para tinciones y cultivo, y al menos uno de los especímenes debió ser analizado con pruebas moleculares (cuando estén disponibles e indicadas). Se inicia esquema estándar durante los dos primeros meses. Al cabo de dos meses de tratamiento efectivo se repiten las muestras para baciloscopias y cultivos. Si en la radiografía inicial no se apreciaban cavitaciones, o el paciente es TB cultivo-negativo y hay buena respuesta al completar los dos meses, la fase de continuación con H + R puede acortarse a 2 meses. De manera alternativa, si existen dudas acerca de lo adecuado del proceso diagnóstico, el régimen estándar de 6 meses sigue siendo el preferido. Si por el contrario, existía una cavitación en los rayos X iniciales o el cultivo al completar dos meses es positivo, la fase de continuación debe prolongarse hasta completar 9 meses con H+R.

La elevación de enzimas hepáticas es un evento común mientras se administra el tratamiento estándar contra TB, y normalmente no ocasiona problemas ni conlleva a la suspensión de los fármacos. No obstante, en ocasiones se puede presentar una hepatitis grave, especialmente en pacientes de edad avanzada o con hepatopatías de base. Por lo tanto, debe hacerse un

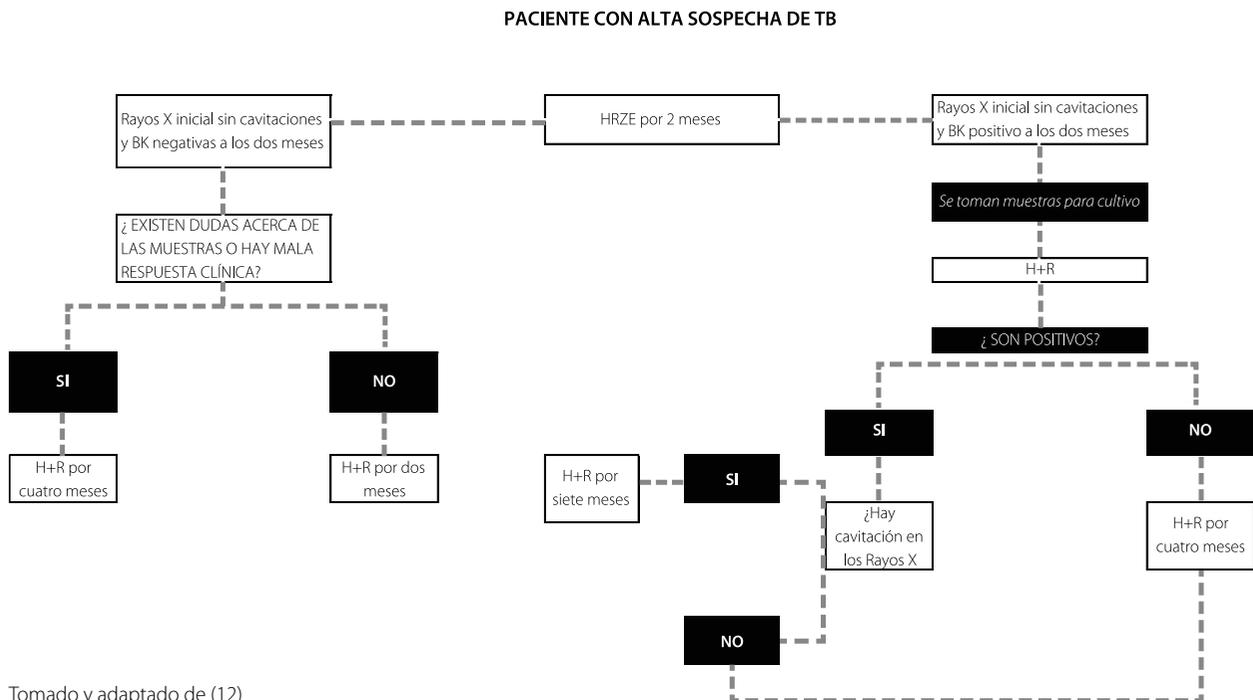
Tabla 2: I **indicaciones para el inicio y régimen de tratamiento**

A favor de iniciar tratamiento		En contra de iniciar tratamiento	
Críticamente enfermo o con alto riesgo de progresión y sospecha de TB < 2 años de edad Alta exposición a TB Imagen compatible o pruebas de hipersensibilidad positivas con demoras en la confirmación microbiológica Baciloscopia positiva y PCR (+) Baciloscopia negativa y PCR (+) Síntomas típicos de TB Alto riesgo de transmisión		Sin exposición a TB Alto riesgo de efectos adversos Imagen no compatible con TB Baciloscopia positiva con PCR negativa Baciloscopia negativa y PCR negativa Síntomas no típicos de TB Diagnóstico alternativo más probable Bajo riesgo de transmisión	
Fase	Medicamentos	Posología	
Intensiva 2 meses	Tabletas con dosis fijas de H (75 mg) R (150 mg) Z (400 mg) y E (275 mg).	30-39kg: 2 tabletas 40-54kg: 3 tabletas ≥ 54kg: 4 tabletas	
Continuación 4 meses	Tabletas con dosis fijas de H (75 mg) R (150 mg)	30-39kg: 2 tabletas 40-54kg: 3 tabletas ≥ 54kg: 4 tabletas	
Ambas fases	Piridoxina	25-50 mg/día	

Tomado y Adaptado de (12)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (en referencia a las pruebas de detección de ácidos nucleicos)

Figura 1. I **Algoritmo para el tratamiento de la tuberculosis**



Tomado y adaptado de (12)

monitoreo periódico de las enzimas hepáticas y bilirrubinas (antes de iniciar tratamiento y luego cada 1-4 semanas por la primera fase), las cuales si presentan una elevación asintomática ≥ 5 veces su valor normal o ≥ 3 veces su valor normal acompañado de síntomas sugestivos, debe suspenderse el tratamiento de inmediato, descartar otras causas de hepatopatía, y hacer una vigilancia cercana del paciente. Una vez la ALT vuelva a su valor normal (o cercano al basal) podrá reiniciarse el tratamiento, reintroduciendo del medicamento menos hepatotóxico al más hepatotóxico (R<H<Z). Hay que recordar añadir piridoxina (vitamina B6) al tratamiento para disminuir el riesgo de neuropatía inducido por isoniazida (en poblaciones de alto riesgo: embarazadas, lactantes, coinfectados con VIH, diabetes, alcoholismo, malnutrición, enfermedad renal crónica, o edad avanzada). De igual manera, los individuos que reciben etambutol, se les debe evaluar mensualmente la agudeza visual y la discriminación de colores rojo-verde (carta de *Ishihara*) para descartar la aparición de toxicidad óptica.

En una minoría de pacientes, las baciloscopias siguen siendo positivas una vez los cultivos se negativizan, lo que podría representar bacilos inactivos expulsados desde focos caseosos. Sin embargo, cuando los cultivos siguen siendo positivos a los 4 meses se considera un fracaso en el tratamiento. Entre las causas para que esto suceda están la resistencia farmacológica, la falta de seguimiento al tratamiento, ya sea por toxicidad o por no adherencia del paciente, y los defectos en la absorción de los fármacos. En casos de resistencia, deben realizarse pruebas de sensibilidad para la detección de resistencia a isoniazida y rifampicina (*M.tuberculosis* multifármaco resistente/MTB-MDR), o resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoquinolona y al menos un fármaco de segunda línea inyectable como amikacina, kanamicina, capreomicina (*M.tuberculosis extensamente resistente/MTB-XDR*),

y considerar la administración de al menos dos medicamentos nuevos a los que el bacilo fue sensible al comienzo del esquema, al menos hasta conocer los resultados del antibiograma. En este escenario también se aconseja monitorizar los valores séricos de los antituberculosos.

Para los casos de resistencia, toxicidad o intolerancia a medicamentos de primera línea, existe un grupo de fármacos de segunda línea que pueden ser utilizados: amikacina (A), kanamicina (K), capreomicina (C); etionamida (Eto), proionamida, cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS) y fluoroquinolonas (ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina), siendo estas últimas las favoritas a usar en caso de tuberculosis MDR. Igualmente, dada la aparición de cepas XDR otros agentes han entrado a formar parte del arsenal terapéutico: amoxicilina/clavulanato, linezolid, clofazimina, y los nitroimidazoles. Los problemas derivados de la aparición de estas cepas resistentes de *M.tuberculosis* y el uso de fármacos de segunda y tercera línea son la alta frecuencia de fallo terapéutico, el alto costo, difícil implementación, y su perfil magnificado de efectos adversos.

Lecturas recomendadas

1. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2012. 3060-3065 p.
2. Russell DG. Mycobacterium tuberculosis and the intimate discourse of a chronic infection. Immunol Rev. 2011;240(1):252-68
3. Lewandowski CM, Co-investigator N, Lewandowski CM. WHO Global tuberculosis report 2015. 2015;1689-99.
4. Zumla A, Schaaf S. Tuberculosis. A Comprehensive Clinical Reference. Clin Infect Dis. 2010;50(2):288
5. WHO. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis Policy statement. Who. 2011;(March):1-12. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501613_eng.pdf
6. Robledo JA, Mejia GI, Morcillo N, Chacon L, Camacho M, Luna J, et al. Evaluation of a rapid culture method for tuberculosis diagnosis: a Latin American multi-center study. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(6):613-9.
7. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. Clin Infect Dis 2001;33(6):834-46
8. WHO. Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System Policy Statement WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Policy statement. 2011
9. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect . 2009 Sep;59(3):167-87.
10. WHO. WHO | The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. 2015
11. Ministerio de salud y protección social. actualización de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis y lepra en colombia. colombia; 2015 p. 27.
12. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016
13. Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(6):587-95.
14. World Health Organisation. WHO | Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). World Health Organisation. 2014. p. 1.
15. Vesga O, Velez L, Leiderman E, Restrepo A. Enfermedades infecciosas de Homo sapiens. Medellin, Colombia: Corporacion para investigaciones biologicas, CIB; 2015.

Autoanticuerpos en la práctica clínica: cuándo ordenarlos y cómo interpretarlos

Diana Marcela Álvarez Espinal

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

Durante la ontogenia de los linfocitos en los órganos linfoides primarios, existe presentación de auto-antígenos a linfocitos T y B auto-reactivos, los cuales, gracias a mecanismos de tolerancia central, son eliminados antes de salir a la circulación. No obstante, este proceso no es perfecto, permitiendo el escape de algunos de estos linfocitos auto-reactivos a la periferia, siendo necesaria la tolerancia periférica, mediada por procesos como anergia, supresión por linfocitos reguladores y eliminación clonal.

Existen factores genéticos y ambientales que llevan a falla en estos mecanismos de control, con la generación subsecuente de auto anticuerpos (AA). Si bien el papel aislado de los AA como causantes de enfermedad es limitado, sirven como un marcador útil de autoinmunidad en los individuos que presentan manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedades de este tipo.

Los AA se han utilizado para diagnóstico, seguimiento y pronóstico en diferentes enfermedades autoinmunes. Su adecuada interpretación depende de la probabilidad pre-test inicial (probabilidad que existe de que las manifestaciones clínicas sean explicables por una enfermedad dada y no por otras condiciones). Por lo anterior, es necesario definir el contexto clínico adecuado, y conocer previamente el rendimiento de las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, y likelihood ratio –LR-) para evitar interpretaciones erradas que podrían influir negativamente en el paciente.

La mayoría de AA evaluados en la práctica clínica se encuentran en el suero, existiendo varios métodos de laboratorio para su detección. Los más comunes son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), que se explicarán brevemente a continuación.

- IFI: se basa en la unión de un AA a un antígeno blanco presente en un substrato celular, al que posteriormente se adiciona una solución de IgG marcada con un fluorocromo y que reconocen la fracción constante (Fc) de los AA, permitiendo su detección. Si bien es una técnica dispendiosa, permite definir títulos y los patrones de la reacción.
- ELISA: se basa en la unión de un antígeno específico ubicado en un pozo a un AA del suero del paciente. Este a su vez es reconocido por un anticuerpo marcado enzimáticamente que se adiciona posteriormente, permitiendo ser detectado mediante una reacción colorimétrica. La positividad de la prueba depende del antígeno utilizado, aumentando su especificidad a expensas de la sensibilidad. Además, no otorga datos sobre patrones de reactividad.

Existen varios *kits* disponibles en el mercado, que varían en los puntos de corte utilizados y su interpretación, por lo que no son comparables entre sí. Se ha intentado estandarizar las unidades de reporte, lo que no ha sido posible con todos los AA.

A continuación, se hará una revisión general de los AA más frecuentes en la práctica clínica.

Anticuerpos antinucleares (ANA):

Los ANA son un grupo de auto-anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos celulares ubicados dentro y fuera del núcleo, tales como histonas, DNA, cromatina, proteínas citoplasmáticas, nucléolo y aparato mitótico. Por lo anterior, diferentes sociedades internacionales, incluyendo la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR), han propuesto cambiar su nombre por anticuerpos anticelulares, con el fin de evitar

la presunción de que estos AA se dirigen solamente contra los antígenos nucleares.

Como se mencionó, la adecuada interpretación de los ANA se debe basar en una clínica sugestiva de enfermedad autoinmune, pues la importancia diagnóstica de estos anticuerpos dependerá no solo de la presencia de manifestaciones clínicas, sino de la enfermedad reumatológica sospechada y el título obtenido en la prueba. En un estudio internacional, 31.7% de personas sanas tenían ANA en una dilución de 1:40, 13.3% de 1:80, y 5% 1:160, aumentando esto con la edad. Teniendo en cuenta lo anterior y la baja prevalencia de las enfermedades reumatológicas, es más frecuente tener ANA positivos en personas sin enfermedad.

Existen también variaciones en la frecuencia de positividad de los ANA de acuerdo a la enfermedad reumatológica sospechada, presentándose diferencias en la sensibilidad, especificidad y LR entre ellas. Es así como en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), la sensibilidad de estos AA es del 93%, la especificidad del 57%, LR + de 2.2 y LR- 0.11; lo anterior significa que la mayoría de pacientes con LES tendrán ANA positivos, y que su ausencia debe generar interrogantes acerca de dicho diagnóstico. Caso contrario se presenta en las miopatías inflamatorias, en las que la sensibilidad y especificidad de los ANA es de 61 y 63% respectivamente, haciendo que esta prueba no sea necesaria para su diagnóstico, y que un resultado negativo no genere sospechas acerca de la validez del diagnóstico. En la tabla 1 se enumera el rendimiento de los ANA en diferentes enfermedades reumatológicas.

Tabla 1. | Rendimiento de los ANA en las enfermedades reumatológicas

Enfermedad	Sensibilidad%	Especificidad%	LR+	LR-
LES	93	57	2.2	0.11
SSc	85	54	1.86	0.27
PM/DM	61	63	1.67	0.61
AR	41	56	0.93	1.06
SS	48	52	0.99	1.01

LR: likelihood ratio, LES: lupus eritematoso sistémico, SSc: esclerosis sistémica, PM: polimiositis, DM: dermatomiositis, AR: artritis reumatoide, SS: síndrome de Sjögren

Modificado de: Solomon D, et al. Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Test: Antinuclear Antibody Testing. *Arthritis & Rheumatism*. Vol 47, No. 4. 2002. 434-444

La prueba de oro para la detección de los ANA es la IFI, descrita por Coons y Kaplan en 1950. El sustrato celular utilizado de forma rutinaria es la célula Hep-2, derivada del carcinoma escamoso laríngeo humano, con alta tasa mitótica, y gran concentración de antígenos celulares; todo lo anterior ofrece una ventaja ya que aumenta la sensibilidad de detección antigénica. Una desventaja de este sustrato radica en su pobre expresión de antígeno SS-A/Ro arrojando resultados débilmente positivos o negativos en pacientes con estos AA; por esto se desarrollaron las células Hep-2000 (células Hep-2 transfectadas con el antígeno Ro) aumentando así su capacidad de detección, aunque son poco utilizadas en los laboratorios de inmunología en nuestro medio.

La IFI requiere de personal altamente entrenado en la lectura apropiada de los patrones, siendo propensa a la subjetividad de quien la lea. Por lo anterior, se han creado pruebas basadas en ELISA que son rápidas y fáciles de realizar. No obstante, proveen menor información debido a la utilización de un número limitado de antígenos y la imposibilidad para determinar patrones, perdiendo sensibilidad.

Conociendo que la IFI se realiza en un sustrato celular con gran diversidad antigénica, no es infrecuente encontrar pacientes que presenten positividad para diferentes antígenos en la mis-

ma prueba, pues tienen en su suero AA contra estos. Esta positividad se va a reflejar en patrones de fluorescencia, que se expresan de acuerdo a la localización del antígeno en la célula.

A la hora de reportar los resultados de los ANA por IFI, los laboratorios deben notificar por regla el título de la dilución, el sustrato celular utilizado y el patrón de inmunofluorescencia obtenido. En la tabla 2 se muestran los patrones más frecuentes, los antígenos involucrados en éstos, y las enfermedades autoinmunes relacionadas. Si bien se sabe que los títulos de los ANA ayudan a discriminar entre población sana y la verdaderamente enferma, presentado la primera títulos más elevados, es cada vez más evidente que los patrones de fluorescencia de los ANA pueden complementar de forma importante dicha información.

En un estudio realizado en Brasil por *Mariz et al.*, en el que se comparaban 918 individuos sanos con 153 pacientes con enfermedad autoinmune, encontraron que 21.9% de las personas sanas presentaron ANA positivos vs 90.2% en pacientes con enfermedad autoinmune. De los primeros, 16% tenían títulos mayores de 1:640 vs 72.7% en los pacientes, apoyando la premisa de que títulos mayores se asocian más frecuentemente con enfermedad. No obstante, en las personas sanas, el patrón más frecuente fue el moteado fino nuclear (45.8% moteado fino nu-

clear, 33.1% moteado denso fino nuclear), pero ninguno presentó positividad para patrón centromérico, homogéneo, o moteado grueso nuclear, muy frecuentes en la población de enfermos. su vez, ningún paciente presentó patrón moteado denso fino nuclear.

En los últimos años, se ha generado gran controversia acerca del patrón moteado denso fino, el cual se asocia en la mayoría de los casos con anticuerpos contra un antígeno celular llamado DSF-70, una proteína de 70kD. En diferentes estudios, como en el mencionado anteriormente, se ha mostrado positividad de este patrón en personas sanas o con enfermedades no asociadas con autoinmunidad (ej: asma), no siendo así en personas con enfermedades autoinmunes demostradas. Por lo anterior, en el pasado congreso del ACR realizado en noviembre de 2016, se propuso no considerar dicho patrón a la hora de diagnosticar estas enfermedades en general y el lupus en particular, requiriendo cambios en los algoritmos de abordaje de pacientes con ANA positivos.

Existen otras condiciones no reumatológicas donde puede existir positividad de los ANA, tales como neoplasias e infecciones crónicas. Este es el caso de diferentes linfomas, tuberculosis y hepatitis C.

Anticuerpos contra el DNA de doble cadena (Anti DNAs)

Los anti DNSds se unen al esqueleto de fosfato deoxirribosa, a diferencia de los antiDNA de cadena simple, que reconocen secuencias de purina o pirimidina libres.

Hacer esta diferenciación es importante, pues solamente los primeros son altamente específicos de LES, presentándose en especial en pacientes con nefritis lúpica, permitiendo monitorizar la actividad de la enfermedad en algunos casos, pues pueden ser negativos en momento de quiescencia de ésta.

Tabla 2. | **Patrones de inmunofluorescencia más frecuentes y su significado**

Homogéneo	DNA Histonas Cromatina	LES Lupus inducido por medicamentos
Moteado nuclear	Sm RNP SS-A/Ro SS-A/La	LES EMTC SS
Centromérico	Centrómero (CENP-A,B,C,D)	SSc, variedad limitada
Citoplasmático	Citoplasma Ribosomas Jo-1 Ro	LES Síndrome antisintetasa SS Hepatitis autoinmune Miopatías inflamatorias
Periférico	ds DNA	LES
Nucleolar	PM/Scl RNA nucleolar	Miopatías inflamatorias SSc, variedad difusa

EMCT: enfermedad mixta del tejido conectivo

La sensibilidad de estos AA para el diagnóstico de LES es baja, estando positivos en cerca del 50-60% de los pacientes, por lo que su ausencia no debe descartar el diagnóstico. Su positividad está muy relacionada con la presencia de ANA, motivo por el cual algunos expertos recomiendan no ordenar anti DNAds si estos son negativos.

Existen varias técnicas que permiten su detección. La prueba de Farr es la más específica pues detecta anticuerpos de alta afinidad contra el DNAds; sin embargo, hace uso de material radioactivo, por lo que ha entrado en desuso en la práctica clínica.

Otro método utilizado es el ELISA, que puede detectar tanto anticuerpos de alta como de baja afinidad, volviéndolo menos específico. Además, existe el riesgo de desnaturalización previa del DNAds contaminando la muestra con DNA de cadena simple, arrojando falsos positivos.

La prueba más utilizada en el medio es la IFI, la cual tiene como sustrato un hemoflagelado llamado *Crithidia luciliae*, poseedor de una organela conocida como cinetoplasto, rico en DNAds no contaminado por RNA o proteínas nucleares, aumentando su especificidad. Esta es la prueba de elección para determinar la positividad de estos AA cuando se desea diagnosticar LES.

Anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA)

Los ENA hacen referencia a AA dirigidos contra diferentes antígenos celulares, no todos ellos ubicados en el núcleo, y no todos extractables. Por esto, en las recomendaciones internacionales para el enfoque de los AA contra antígenos celulares publicadas en el 2014, se sugiere cam-

biar su nombre por anticuerpos específicos, aunque este aún no ha sido acogido por las diferentes sociedades.

Entre los anticuerpos contra las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (sn-RNP) se encuentran el anti Sm, dirigido contra el núcleo de estas proteínas y altamente específico de LES, pero poco sensible, presentándose solo en 20-30% de los pacientes, en especial si existe afectación renal. El anti RNP es un AA necesario para la clasificación de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo, pero adicionalmente está positivo en el 30-40% de los pacientes con LES y se asocia con manifestaciones esclerodermiformes (miositis, fenómeno de Raynaud e hipomotilidad esofágica).

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La son frecuentes en los pacientes con síndrome de Sjögren y en pacientes con LES, pero su ausencia no descarta ninguna de las dos enfermedades.

El antígeno Ro está compuesto de dos subunidades, 60 y 52, con AA contra cada una de ellas. La implicación clínica de dicho conocimiento radica en la asociación de estos AA con algunas manifestaciones clínicas; es así como los anti-Ro 52 se han relacionado con lupus neonatal, manifestaciones cutáneas y pulmonares del LES. La positividad de anti-La se ha relacionado con LES de inicio tardío, Sjögren secundario, y trombocitopenia.

Factor reumatoide (FR)

El FR fue descrito inicialmente en 1937, pero fue en 1940 cuando Waaler sugirió la existencia del AA en pacientes con artritis reumatoide (AR) causando aglutinación en las células sanguíneas de ovejas, llamándose el test de aglutinación de Rose-Waaler (detección de FR tipo IgM mediante la aglutinación de eritrocitos de oveja sensibilizados con IgG de conejo).

Hoy en día, se denomina FR a un grupo de AA contra la Fc de la IgG humana. Estos anticuerpos pueden ser isotipo IgA, IgM, IgG o IgE, pero en la práctica clínica los *kits* comerciales más frecuentemente usados detectan FR de isotipo IgM, y hacen uso de técnicas como nefelometría o ELISA para su detección.

Igual como ocurre con otros AA mencionados, la positividad para el FR no es patognomónica de la AR, pues un porcentaje no despreciable de personas sanas pueden presentarlo, siendo más común en la población mayor de 70 años, oscilando entre el 5-20%. Así también, existen otras condiciones autoinmunes, infecciosas, y malignas, que pueden presentar positividad de la prueba por lo que es necesario interpretarlas de acuerdo al contexto clínico del paciente (ver tabla 3)

Tabla 3. | **Condiciones que cursan con FR positivo**

Condiciones	Porcentaje de positividad
Artritis reumatoide	70
Síndrome de Sjögren	40-70
Crioglobulinemia mixta	70-90
Enfermedad mixta del tejido conectivo	70
Lupus eritematoso sistémico	20
Mayores de 70 años	5-20
Tuberculosis	8
Endocarditis infecciosa	25-50
Neoplasia (ej: LLC)	15-65

LLC: Leucemia linfoide crónica

Cuando se presenta en el contexto de enfermedad autoinmune, el FR puede jugar un papel importante en el pronóstico de esta. Es así como la seroconversión en pacientes con síndrome de Sjögren primario aumenta el riesgo de linfoma asociado, y la positividad de este AA en pacientes con AR conlleva un riesgo mayor de enfermedad erosiva y desarrollo de manifestaciones extra articulares, en especial con títu-

los mayores a 3 veces el límite superior según el laboratorio.

Anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA)

Los ACPA (previamente conocidos como anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados ó Anti-CCP) han tenido una evolución interesante en el tiempo, requiriendo varias etapas de reconocimiento antigénico y perfeccionamiento de la técnica para obtener las pruebas que son utilizadas comercialmente en el momento. De ahí, que existan varias generaciones de pruebas, con porcentajes de sensibilidad diferentes.

Toda esta investigación previa logró la identificación de la flagrina, una proteína implicada en la organización del citoesqueleto de las células epiteliales, que sufre procesos de citrulinación (modificación catalizada por la enzima peptidil arginina deiminasa, en la que se cambia arginina por citrulina, y que se propicia por fenómenos de inflamación, y necrosis celular) similares a proteínas sinoviales como el fibrinógeno y la fibronectina, permitiendo ser reconocida por los anticuerpos antiflagrina.

La primera generación de pruebas utiliza péptidos sintéticos derivados de la flagrina humana, la segunda (CCP2) hace uso de epítopes seleccionados de librerías de péptidos citrulinados recombinantes, y la tercera generación (CCP3) reconoce otros péptidos citrulinados, aún sin identificación clara.

Se han realizado estudios comparando las pruebas CCP2 y CCP3, encontrando una especificidad similar. En la práctica clínica, la prueba más utilizada es la de segunda generación.

La importancia clínica de estos AA radica en que tienen una sensibilidad similar al FR, pero con

una especificidad mayor para AR, cercana al 80-90%. Además, se ha demostrado su presencia en fases tempranas en la enfermedad, encontrándose en casos de artritis indiferenciada con desarrollo posterior de AR, lo cual podría facilitar el inicio temprano de la terapia específica, con impacto en el pronóstico final del paciente.

Al igual que el FR, su positividad se asocia con una enfermedad agresiva y destructiva, siendo mayor en el caso de doble positividad (ACPA y FR positivos).

Si bien estos AA son muy específicos de AR, pueden presentarse en otras enfermedades como tuberculosis (34.3%), LES (7.8%), fibromialgia (2.7%), osteoartritis (2.2%), psoriasis (8.6%), entre otros.

Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)

Los ANCA son anticuerpos que se dirigen contra diferentes antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos, detectables por medio de IFI o ELISA.

La prueba basada en IFI utiliza como sustrato neutrófilos humanos fijados en etanol, y permite observar 3 tipos de patrones de fluorescencia: citoplasmático (cANCA), perinuclear (pANCA) y atípico. En los cANCA la reactividad se da principalmente contra la proteinasa 3 (PR3: proteasa presente en gránulos azurófilos de los neutrófilos ubicada de forma difusa en el citoplasma), mientras que los pANCA reaccionan contra la mieloperoxidasa (MPO, ubicada alrededor del núcleo). No obstante, estos patrones no son exclusivos de dichos antígenos, pudiendo haber positividad de la IFI en ausencia de anticuerpos anti MPO o anti PR3, debido al reconocimiento de otros antígenos como la proteína para aumento de la permeabilidad bacteriana (BPI), la lactoferrina, la elastasa, entre otros.

El ELISA permite la detección de ANCA dirigidos contra antígenos específicos, siendo los más frecuentemente utilizados la PR3 y la MPO, por lo que se algunos autores recomiendan su realización una vez se tenga una IFI positiva, pues permite confirmar en efecto la presencia de anticuerpos dirigidos contra dichos antígenos, otorgando más especificidad a la prueba.

Lo anterior es importante pues los anti PR3 y anti MPO son los ANCA asociados a la presencia de vasculitis sistémica, estando presentes en 60-80% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis (GPA, previamente granulomatosis de Wegener), 75% de los pacientes con poliangeitis microscópica (PAM) y 31-50% de los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GPEA, previamente síndrome de Churg-Strauss). Los anticuerpos contra la PR3 se presentan más frecuentemente en la GPA, mientras que los anti MPO son más comunes en la GPEA y PAM, no siendo un dogma, y pudiéndose compartir en las diferentes vasculitis.

Existen otras enfermedades o condiciones en las que puede encontrarse positividad de los ANCA, en especial realizados por IFI, por su baja especificidad. Sin embargo, no siempre son explicables por reactividad contra MPO o PR3, siendo esta poco frecuente. Dentro de éstas pueden incluirse infecciones como HIV y tuberculosis, neoplasias como la leucemia mieloide y diferentes linfomas, vasculopatía/vasculitis por levamisol, y el uso de medicamentos como propiltiouracilo e hidralazina. En la tabla 4 se muestra la frecuencia de presentación de estos AA en diferentes enfermedades.

Tabla 4. | ANCA en diferentes enfermedades

Enfermedad	Porcentaje de positividad
Enfermedad anti MB	32
LES	10-15
AR	10-50
Síndrome de Felty	90
Colitis ulcerativa	50-70
Enfermedad de Crohn	10-30
Hepatitis autoinmune	90
Vasculopatía/vasculitis por levamisol	82-89

MB: Membrana basal

Conclusión

El abordaje de los problemas médicos confiere gran complejidad dado los múltiples factores que juegan papel en estos, y las manifestaciones variadas que puede presentar una misma enfermedad. Es por esto que el uso de las herramientas paraclínicas requiere de una atención juiciosa del paciente, eligiendo las pruebas que ofrezcan un mejor desempeño de acuerdo a la sospecha clínica inicial, con el fin de minimizar al máximo la solicitud e interpretación inadecuada de las mismas.

Dicho escenario no es ajeno a las enfermedades reumatológicas, por lo que la utilización y análisis adecuado de los AA permitirá un abordaje certero de los pacientes, pudiendo llegar así al diagnóstico, con las implicaciones que esto conlleva en el pronóstico.

Lecturas recomendadas

1. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as antinuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17-23.
2. Vanegas Garcia, AL. Enfermedades autoinmunes reumáticas: de la clínica al Laboratorio. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20:357-382.
3. Solomon SH, et al. Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Test: Antinuclear Antibody Testing. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 47, No 4, August 15, 2002, pp 434-444.
4. Bhagat M, Sehra ST, Shahane A. Utility in Immunologic Testing in Suspected Rheumatologic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep* (2014) 14;405.
5. Maziz A, Sato EI, Barbosa SH, et al. Pattern in the Antinuclear Antibody-Hep-2 Test Is a Critical Parameter for Discriminating Antinuclear Antibody-Positive Healthy Individuals and Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 63, No 1, January 2011, pp 191-200.
6. Aggrwal A. Role of autoantibodies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 28 (2014) 907-920.
7. Watts R. Autoantibodies in the autoimmune rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)*. Elsevier; 2014 Mar 3; 42(3):121-5.
8. Stinton L, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews* 7 (2007) 77-84.
9. Conrad K, Roggenbuck D, et al. Autoantibody diagnostics in clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 207-211.
10. Lane SK, Gravel JW. Clinical Utility of Common Serum Rheumatologic Test. *Am Fam Physician* 2002;65:1073-80.
11. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 18 (2004) 249-269.
12. Conrad K, Röber N, Andrade LE, et al. The Clinical Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies. *Clin Rev Allerg Immunol*. DOI 10.1007/s12016-016-8564-5.

Enfoque del paciente con dolor articular

Angelly Bolaños Muñoz

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

El dolor es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica, siendo el sistema músculo esquelético la fuente más común de sintomatología y limitación funcional en el adulto. En éste capítulo se abordará el enfoque del paciente con dolor articular, principalmente de tipo inflamatorio, siendo la historia clínica completa apoyada en algunas ayudas diagnósticas, claves en el diagnóstico.

El primer paso consiste en la realización de una anamnesis completa determinando si las artralguas son o no generadas por lesión de estructuras propias de la articulación (sinovia, líquido sinovial, cartílago articular, ligamentos intraarticulares, cápsula articular o hueso yux-

taarticular), o si el compromiso es periarticular (ligamentos, tendones, bursa, músculo, fascia, hueso, nervio y piel). Pueden hacer uso del acrónimo ALICIA mediante el cual se hace un abordaje inicial describiendo las características del dolor.

Figura 1. | **Características del dolor articular**

A	APARICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Agudo (menos a 6 semanas) • Crónico (mayor a 6 semanas)
L	LOCALIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad¹, tipo de articulaciones comprometidas² • Metacarpofalángicas, interfalángicas, interfalángicas distales • Tenosinovitis, entesitis, distribución³
I	INFLAMACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Ver tabla 1
C	CURSO	<ul style="list-style-type: none"> • Intermitente • Migratorio • Aditivo
I	HISTORIA	<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal, familiar
A	ASOCIADOS	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones sistémicas • Factores precipitantes o aliviadores de la enfermedad

1. Monorarticular: 1 articulación; Oligoartricular: 2 a 4 articulaciones; Poliarticular: mas de 4 articulaciones.
2. Compromiso periférico/axial, pequeñas/grandes, afección predominante de miembros superiores o inferiores, proximal/distal.
3. Simétrica o asimétrica

El **segundo paso** consiste en clasificar el compromiso articular en inflamatorio ó no inflamatorio. (Ver tabla 1).

El prototipo de enfermedad articular que se caracteriza por **dolor de tipo no inflamatorio o mecánico es la osteoartritis** que puede presentarse con o sin rigidez matinal de minutos

de duración, presencia de proliferación ósea (osteofitos), deformidad osteoarticular progresiva y crepitación articular, en general no se acompaña de inflamación sinovial. Se debe definir la **duración del dolor y cantidad de articulaciones afectadas.** (Ver figura 2).

Tabla 1. | **Comparación del dolor inflamatorio vs. dolor no inflamatorio**

	DOLOR INFLAMATORIO	DOLOR NO INFLAMATORIO
Aparición del dolor	En reposo/nocturno	Con el movimiento
Rigidez matinal	1 hora	< 45 minutos
Sensibilidad local	Presente	Ausente/Poco frecuente
Aumento del volumen	Presente	Ausente/Poco frecuente
Eritema local*	Común	Ausente/Poco frecuente

Tabla 1. [Modificada de (1)] / GB conteo de glóbulos blancos/*infección o artritis por depósito de cristales

Figura 2. | **Clasificación de las artralgiás**

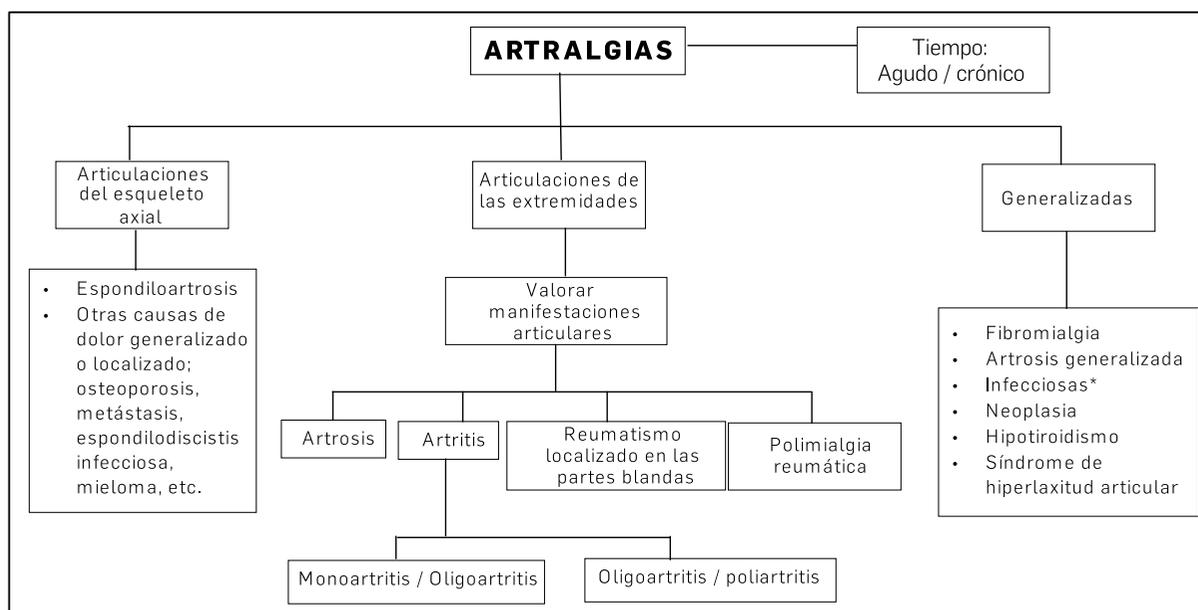


Figura 2. [Modificada de (3)] / GB conteo de glóbulos blancos

*VHB (virus de hepatitis B), VHC (virus de inmunodeficiencia humana), CHIKV (virus Chikungunya).

A continuación se hará el enfoque según el número de articulaciones afectadas (las causas de dolor oligoarticular suelen estudiarse en el grupo de entidades con compromiso mono o poliarticular).

Dolor monoarticular/oligoarticular

El diagnóstico diferencial es amplio, como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. I **Clasificación de las causas de monoartritis**

MONOARTRITIS AGUDA	MONOARTRITIS CRÓNICA
Inflamatorio	
<ul style="list-style-type: none"> ● Artritis inducida por cristales (gota y pseudogota) ● Artritis séptica ● Artritis gonocócica ● Presentación aguda de poliartritis inflamatoria (LES, AR) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tuberculosis ● Hongos ● Artritis inmunoinflamatoria ● Artritis inducida por cristales
No inflamatorio	
<ul style="list-style-type: none"> ● Hemartrosis ● Trauma 	<ul style="list-style-type: none"> ● Osteoartritis de una sola articulación ● Artropatía de <i>Charcot</i> ● Osteonecrosis ● Sinovitis pigmentada vellonodular

Monoartritis aguda

Se caracteriza por una duración menor a 6 semanas, generalmente de rápido inicio y progresión acompañada de signos inflamatorios e impotencia funcional. El **análisis del líquido sinovial es el estudio más importante** para hacer un abordaje etiológico. El diagnóstico diferencial es amplio; se incluyen principalmente las artritis por microcristales, (gota, pseudogo-

ta) artritis séptica piógena, artritis reactiva y la presentación inicial de poliartritis. Sin embargo, **siempre debe descartarse una causa infecciosa** dado que un retraso en su identificación puede llevar a complicaciones nefastas incluyendo la muerte que en ausencia de tratamiento asciende al 15%.

- a. **Artritis inducida por cristales:** gota, causa principal de monoartritis aguda inflamatoria, es generada por depósito de cristales de urato monosódico. Los pacientes en su mayoría son hombres entre 40-50 años, con riesgo cardiometabólico. Otros factores predisponentes son menopausia (descenso de estrógenos), diuréticos de asa, trauma y cirugía. Hasta un 80% de los ataques iniciales de gota aguda son monoarticulares, ocurren generalmente en la primera articulación metatarsofalángica, ("podagra") seguida del medio pie, tobillo y rodilla en orden decreciente. La afectación poliarticular aguda puede ocurrir en episodios subsecuentes. El ataque típico suele ser nocturno, puede cursar con fiebre (34% en presentación poliarticular), con dolor intenso, eritema, edema y discapacidad; la intensidad máxima del ataque suele alcanzarse después de varias horas (24-48 horas) y su resolución ocurre en 3 a 10 días, incluso en individuos no tratados. Otras claves en el diagnóstico: historia de ataques previos y tofos al examen físico. El ácido úrico puede estar elevado en los ataques agudos, sin embargo, hasta en un 33% de los casos puede estar bajo, por tanto, niveles bajos ó normales no descartan el diagnóstico.
- b. **Pseudogota:** depósito de cristales de pirofosfato de calcio pueden causar éste cuadro que clínicamente es indistinguible a gota aguda; afectación más común en rodilla y muñeca, sin embargo, puede afectar otras articulaciones incluyendo metatarsofalángicas.

- c. **Artritis séptica no gonocócica:** forma más peligrosa y destructiva de monoartritis aguda. Las articulaciones afectadas frecuentemente cursan con alteración estructural multifactorial (inflamatoria, mecánica, prótesis). Puede desarrollarse de forma aguda con fiebre alta, confusión, toxicidad o subaguda con poca sintomatología o sin fiebre; la rodilla es afectada en el 50% de los casos, seguido de caderas, hombros, muñecas, codos y tobillos; el compromiso de las articulaciones axiales, como la articulación esternoclavicular o esternomanubrial suele ocurrir en usuarios de drogas inyectables (quienes pueden presentar artritis bacteriana posterior a un foco de endocarditis infecciosa). El líquido sinovial revela conteo leucocitario >50.000 células/ μL . *S. aureus* (incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina) es el principal agente implicado, seguida por *Streptococcus pneumoniae* y, menos frecuentemente, organismos Gram-negativos; las infecciones polimicrobianas son menos frecuentes y ocurren en otros contextos (traumatismo penetrante, siembra hematógena).
- d. **Artritis séptica gonocócica:** principal causa de artritis infecciosa en pacientes menores de 40 años. *Neisseria gonorrhoeae* es el agente causal; el cuadro es consecuencia de una bacteriemia o de una colonización asintomática (más frecuente) de la mucosa en uretra, cérvix, o faringe. En mujeres es 2 a 3 veces más probable el desarrollo de infección gonocócica diseminada (fiebre, escalofríos, erupción cutánea y artritis migratoria, tenosinovitis prominente de rodillas, manos, muñecas, pies y tobillos, con pápulas que progresan pústulas hemorrágicas del tronco y superficie extensora de las extremidades). La artritis séptica gonocócica verdadera es una monoartritis de cadera, rodilla, tobillo o muñeca, es menos común que la infec-

ción gonocócica diseminada y usualmente ocurre posterior a ésta. Debe incluirse en los estudios muestras de los sitios colonizados, inoculados inmediatamente en medio *Thayer-Martin*. El líquido sinovial contiene >50.000 leucocitos/L; el gonococo es solo ocasionalmente identificado por gram y los cultivos del líquido sinovial son positivos en menos del 40% de los casos.

¿Artritis séptica o gota?

La presencia de fiebre, elevación de reactivos de fase aguda y leucocitosis no necesariamente descartan un ataque agudo de gota. La fiebre tiene una sensibilidad del 46% y especificidad 31%; ningún valor de corte de VSG o de PCR aumenta o disminuye significativamente la probabilidad pretest de artritis séptica y la leucocitosis tiene sensibilidad de 57-80%. Por ello, el estudio del **líquido sinovial** es imprescindible en el diagnóstico etiológico; incluye: aspecto macroscópico, recuento celular, tinción gram, cultivo, examen para cristales con microscopía de luz polarizada.

Los resultados del líquido sinovial pueden interpretarse así: (ver figura 3)

- **Hemorrágico:** considerar trauma, trastorno mecánico o coagulopatía.
- **No hemorrágico:** se clasifica como inflamatorio o no inflamatorio.

a. No inflamatorio:

Conteo de leucocitos <2.000 GB/ mm^3 , con menos del 75% de PMN: osteoartritis, necrosis avascular o un desgarramiento meniscal entre otros.

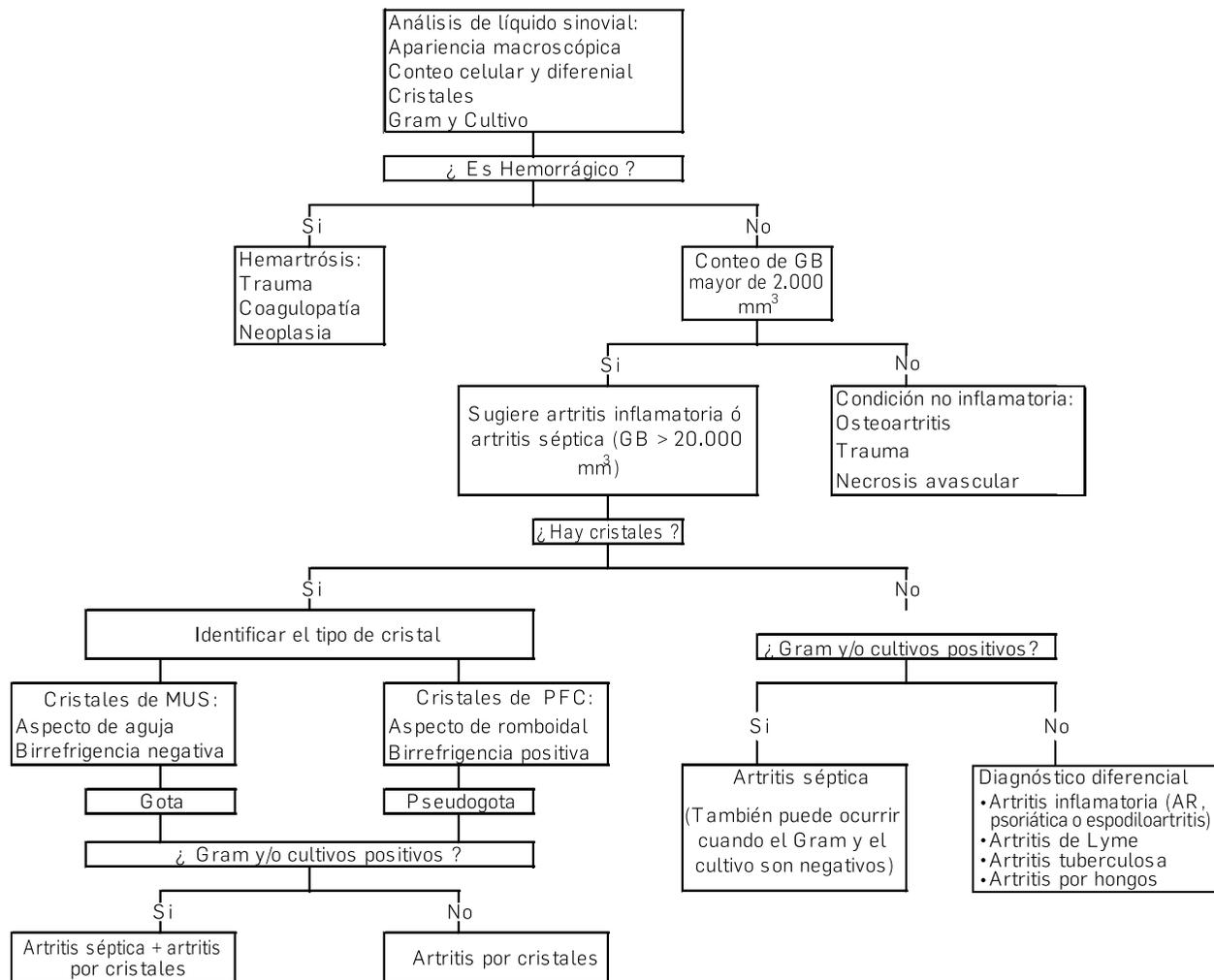
b. Inflamatorio:

Conteo de leucocitos es ≥ 2.000 GB / mm^3 ; artritis séptica, artritis inducida por cristales o espondiloartritis. Entre mayor es el

recuento de leucocitos ($> 10.000/mm^3$) y mayor es la proporción de leucocitos PMN ($> 90\%$) en el diferencial, mayor es la probabilidad de artritis séptica. Los cristales visualizados con microscopio de luz polarizada podrían ser cristales de urato monosódico (birrefringencia negativa, forma

aguja: Gota) o cristales de pirofosfato cálcico (CPPD) (birrefringencia positiva, forma romboidal: pseudogota), sin embargo, la presencia de éstos, no excluyen infección concomitante.

Algoritmo 1. | Abordaje del dolor articular usando el análisis del líquido sinovial



[Modificado de UpToDate 2017]

GB: glóbulos blancos en líquido sinovial. **MUS:** monourato de sodio. **PFC:** pirofosfato de calcio. **AR:** artritis reumatoidea

Monoartritis crónica

Sus causas son infecciones indolentes como tuberculosis (TB), brucelosis, infecciones por hongos y parásitos (raras) siendo el estudio microbiológico y/o biopsia sinovial indispensable. Otras causas no menos importantes son gota y artritis inflamatorias debido a espondiloartritis, lupus eritematoso sistémico (LES) o AR; siendo este último grupo un diagnóstico de exclusión.

- a. **Artritis por TB:** 10-11% de las formas extrapulmonares de TB involucran a los huesos y articulaciones (TB osteoarticular), siendo el sitio de afección más común la columna vertebral, sin embargo, la artritis crónica monoarticular por TB es principalmente de cadera y rodilla (cerca del 85%). Factores de riesgo son bajo nivel socioeconómico, alcoholismo, diabetes mellitus, VIH, uso de corticosteroides, entre otras. Su inicio es insidioso con dolor, edema y signos inflamatorios limitados. El compromiso en cadera (frecuente en niños) se presenta como cojera, deformidad en flexión de la extremidad, dolor referido en ingle y rodilla. El estudio del líquido sinovial demuestra la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en sólo un 20-40% de los casos, siendo el rendimiento del cultivo mayor (hasta 80% de los casos es positivo). El conteo celular no aporta un rasgo específico, pero un bajo conteo de glucosa está a favor de TB. La biopsia sinovial es necesaria en la mayoría de los casos.
- b. **Infecciones por hongos:** causa rara, con curso de varios meses que lleva a un retraso en diagnóstico y a tratamientos inapropiados. Los principales factores predisponente son la inmunosupresión (neoplasias hematológicas ó sólidas, uso de antibióticos, esteroides) y el uso de drogas endovenosas. *Cándida* como infección monoarticular aislada puede ser causada por inoculación

intrarticular (gérmenes de piel o posterior a procedimientos) o como complicación de una candidemia. El germen causal en 80% de los casos es *Candida albicans*, la mayoría de los casos son monoarticulares (rodilla es la articulación más afectada). *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* son causas raras, la artritis es debida a siembra hematógena o por extensión directa de lesiones óseas en pacientes con enfermedad diseminada. La infección con *Sporothrix schenckii*, entidad en la que la tenosinovitis, con o sin síndrome del túnel carpiano, se asocia con inoculaciones profundas; siendo común en jardineros y personas que trabajan con tierra o musgo esfagno.

- c. **Causas inmunoinflamatorias:** espondiloartritis, artritis reactiva, artritis psoriásica y artropatías asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) entre otras. Es característico un patrón de artritis periférica asimétrico, oligoarticular y con predominio en miembros inferiores. Claves diagnósticas son dolor lumbar inflamatorio, entesitis, dactilitis, psoriasis, EII, infección previa, HLA-B27 (+), uveítis, sacroilitis. Mención especial la artritis psoriásica que involucra más frecuentemente la rodilla y la artritis reactiva la cual es precedida por infección o uretritis hasta en un 40% de los casos.

Monoartralgia aguda

De interés particular son los trastornos de la coagulación, con presencia de **hemartrosis** (otra causa son los traumas). La hemofilia es la causa más común (ausencia o déficit de factor VIII, hemofilia A, clásica; o factor IX, hemofilia B o enfermedad de *Christmas*), con cuadro agudo espontáneo y acumulación de sangre intrarticular que puede llevar a artritis deformante. La hemartrosis no es común en otros desórdenes de la hemostasia primaria como enfermedad

de *Von Willebrand*, déficit de factor V, uso de warfarina, o trombocitopenia.

Monoartralgia crónica

Se incluyen la osteoartritis (OA) de una sola articulación, osteonecrosis, artropatía de *Charcot* y sinovitis pigmentada vellonodular.

- a. **OA:** es la más común de este grupo; se estima que 9.6% de los hombres y 18% de las mujeres mayores de 60 años tienen síntomas. La rodilla es el sitio más afectado y es frecuentemente asociado a morbilidad. El síntoma cardinal es el dolor mecánico. Las articulaciones afectadas pueden evidenciar leve o moderado edema alrededor de la línea articular debido a los osteofitos, crépito palpable y restricción de los movimientos por dolor.
- b. **Artropatía de Charcot:** o enfermedad articular secundaria a neuropatía, descrita inicialmente en sífilis terciaria, actualmente asociada a neuropatía diabética. La pérdida de sensibilidad, propiocepción y reflejos anormales que modulan el movimiento articular, llevan a trauma repetitivo, con daño articular progresivo; un hallazgo clave es déficit sensorial y grado de dolor que es menor al esperado considerando la destrucción evidente en rayos x.
- c. **Osteonecrosis:** caracterizada por la presencia de necrosis ósea, el sitio más involucrado es la cabeza femoral. El factor de riesgo más importante es el uso de glucocorticoides (escenario típico: dolor inguinal profundo en un paciente con enfermedad reumática que recibe ésta terapia). Otras causas son fracturas, luxación, embarazo, drepanocitosis, coagulopatías, hemoglobinopatías, trasplantados y síndromes mieloproliferativos.

- d. **Sinovitis pigmentada vellonodular:** es un desorden proliferativo raro en la sinovia, de etiología desconocida, con depósito de pigmento en los tejidos. Ocurre en hombres de 20-40 años que consultan por edema no traumático de una sola articulación (rodilla 80% de los casos). El diagnóstico se establece por biopsia sinovial (presencia de células gigantes, células espumosas y depósitos de hemosiderina en el tejido sinovial).

Dolor oligoarticular/poliarticular

El diagnóstico diferencial es amplio, como se observa en la tabla 3, siendo la historia clínica, el examen físico y las ayudas diagnósticas indispensables en el abordaje.

En éste enfoque, consideraremos el acrónimo

ALICIA:

1. Aparición ó cronología

El **dolor agudo poliarticular** puede ser un signo de una patología autolimitada ó el "anuncio" de una enfermedad crónica. Hay condiciones en donde la presentación clínica es más insidiosa, como AR (duración mayor a 6 semanas) y LES, que en casos aislados el compromiso puede ser abrupto. Virus como *Parvovirus B19* o hepatotrópos y cristales, son causas agudas y autolimitadas de poliartritis. Caso excepcional, es la infección directa por *Neisseria gonorrhoeae*, que rara vez debuta como poliartritis. Típicamente las infecciones bacterianas extrarticulares, como infecciones entéricas (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, o *Yersinia spp.*) e infecciones urogenitales (*Chlamydia trachomatis*) pueden inducir artritis aguda. Un ataque de gota usualmente es monoarticular, sin embargo, en mujeres postmenopáusicas que reciben diuréticos

Tabla 3. | **Causas más comunes del dolor poliarticular**

Enfermedad	Cronología	Inflamación	DISTRIBUCION			Manifestaciones extra-articulares	Relacion mujer-hombre
			Patrón	Simetría	Compromiso Axial		
Infección por parvovirus humano B19	Agudo	Si	Articulaciones pequeñas	Si	No	Rash cutáneo / Rash malar	3:1 a 4:1
Artritis reumatoidea	Crónico	Si	Articulaciones pequeñas y grandes	Si	Cervical	Nódulos subcutáneos, Sx tunel carpiano	3:1 a 4:1
Lupus eritematoso sistémico	Crónico	Si	Articulaciones pequeñas	Si	No	Rash malar, úlceras orales, serositis	9 a 1
Osteoartritis	Crónico	No	Articulaciones de MMI, art. Interfalángicas proximales y distales, primera articulación carpometarpiana	Si / No	Cervical / Lumbar	Ninguna	1:1 a 2:1
Fibromialgia	Crónico	No	Difuso	Si	Si	Mialgias, puntos dolorosos, Sx. Del intestino irritable	9 a 1
Espondilitis anquilosante	Crónico	Si	Articulaciones grandes	Si	Si	Intis, tendinosis, insuficiencia aortica	1:1 a 1:5
Artritis psoriásica	Crónico	Si	Articulaciones pequeñas y grandes	Si / No	Si / No	Psoriasis, dactilitis, tendinitis, onicodistrofia	1 a 1

y tienen cambios degenerativos en sus articulaciones (IFD: nódulos de *Heberden*, IFP: nódulos de *Bouchard*), la presentación puede ser oligo o poliarticular.

2. Localización:

a. Patrón

- Osteoartritis: en mano típicamente involucra IFD, podría afectar IFP, pero no las articulaciones MTF.
- AR: en mano compromete IFP Y MTF, pero no IFD
- Artritis psoriásica, artritis inducida por cristales y sarcoidosis pueden afectar cualquiera de dichas articulaciones en mano.
- Enfermedad *Lyme*: en su forma crónica, presentan sinovitis de la mano.

-Espondiloartropatías: grandes articulaciones en miembros inferiores.

b. Simetría

- Simétrico: AR (característica discriminativa más importante), LES, poli-mialgia reumática, artritis virales.
- Asimétrico: artritis psoriásica, artritis reactiva.

3. Inflamación

Artritis infecciosas, gota, AR, LES y artritis reactiva, (eritema, calor, edema); cuadros severos o sistémicos se acompañan de fatiga, pérdida de peso y fiebre. Rigidez matutina de más de una hora sugieren inflamación especialmente por AR. Es indispensable la palpación de cápsula articular y distinguir

de hipertrofia ósea no inflamatoria como nódulos de *Heberden* y *Bouchard* (de OA). Los crépitos indican la presencia de irregularidades en el cartílago articular, más común en OA, lesiones o inflamación previa. Los hallazgos al examen físico pueden ser sutiles, por lo que debe palpase cada articulación (labor compleja en aquellas más proximales como polimialgia reumática).

En fibromialgia, puede presentarse rigidez matutina, sensación subjetiva de edema articular, sin signos objetivos de sinovitis, mialgias y múltiples quejas somáticas.

4. Curso

a. Intermittente: síntomas por un período limitado, resolución completa antes de presentarse nuevamente. Ej: Artritis inducida por cristales.

b. Migratorio: inicio súbito del edema articular, con resolución en pocos días, con posterior aparición de síntomas similares en otras articulaciones, usualmente de localización asimétrica. Ej: artritis gonocócica, fiebre reumática, sarcoidosis, LES, enfermedad de *Lyme*, endocarditis bacteriana.

5. Historia personal y familiar

a. Sexo:

- Mujeres: en premenopausia es 9 veces más probable la presencia de LES y 3-4 veces más probable el desarrollo de AR, éstas diferencias entre hombres y mujeres después de los 50 años son menos significativas. Es más probable el desarrollo de fibromialgia y la artropatía como manifestación de infección por parvovirus B19 (60%). Gota en postmenopausia.
- Espondiloartropatías: relación entre géneros es más balanceada al igual que en vasculitis como PAN.
- Hombres: gota es más frecuente (menores de 50 años).

b. Edad

- Pacientes más jóvenes: fiebre reumática, LES, AR, artritis reactiva y espondiloartropatías.
- Mayores de 50 años: OA, polimialgia reumática y arteritis de células gigantes.

c. Raza:

- Blanca: polimialgia reumática y poliangeítis granulomatosa (antes granulomatosis de *Wegener*),
- Negra: más común sarcoidosis y en LES las manifestaciones son más graves.

d. Historia familiar: Agregación familiar en espondiloartritis, AR, espondilitis anquilosante y alelo HLA-B27 (+).

e. Asociados: manifestaciones extrarticulares

Proveen claves, pero por sí mismas no son diagnósticas. Pueden Orientar hacia algunas etiologías (rash malar y úlceras orales: LES; debilidad muscular proximal: polimiositis; lesiones de psoriasis: artritis psoriásica; artritis de rodillas, conjuntivitis, úlceras orales, vesículas o pústulas, historia reciente de diarrea: artritis reactiva; eritema crónico migrans, parálisis de *Bell*; enfermedad de *Lyme*).

Finalmente, si bien, algunas ayudas son importantes como la positividad de Anticuerpos antinucleares (ANAs) en LES, factor reumatoideo y anticuerpos antipéptido citrulinado en AR; deben interpretarse en el contexto de cada paciente, de hecho, los ANAs son positivos en aproximadamente el 5-10% de la población general (relación directa con la edad) al igual que el FR, siendo éste último negativo hasta 20% de pacientes con AR.

Tabla 4. **I Hallazgos de laboratorio, imágenes y condiciones asociadas a dolor poliarticular**

HALLAZGO	CONDICIÓN	HALLAZGO	CONDICIÓN
<i>Hemograma</i>		<i>Laboratorio de autoinmunidad</i>	
Anemia	Muchas artritis inflamatorias LES, AR, SII, infección por parvovirus B19	Anticuerpos antinucleares	Personas sanas, LES, AR, esclerodermia Sx. de Sjögren, vasculitis, polimiositis, medicamentos, causas no reumáticas
Trimbocitopenia	LES, infección por parvovirus B19	Anticuerpos Ro/La	Sx. de Sjögren, LES, personas sanas
Trombocitosis	Reacción de fase aguda, artritis, infección	ADN de doble cadena	LES (especialmente nefritis lúpica)
Eosinofilia	LES, AR SII, sarcoidosis, dermatomiositis esclerodermia, Sx. Churg-Strauss, fascitis eosinofílica, émbolo de colesterol, PAN	HLA-B27	Personas sanas, espondiloartropatías, artritis reactiva
<i>Radiografía de tórax</i>		Anticuerpos ANCA	Granulomatosis de Wegener
Infiltrados o nódulos	AR, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, Sx de Churg Strauss	<i>Laboratorio de función hepática</i>	
Serositis	LES, AR	Transaminasas elevadas	LES, sarcoidosis, hemocromatosis, Sx. de Sjögren, hepatitis infecciosa, polimiositis
Fibrosis de lóbulo superior	Espondilitis anquilosante	FA elevada	Metástasis óseas, enfermedad de Paget, osteomalacia, PMR, espondilitis anquilosante, hiperparatiroidismo
Fibrosis difusa	AR, esclerodermia, polimiositis	<i>Uroanálisis</i>	
<i>Factor reumatoideo</i>		Hematuria	LES, granulomatosis de Wegener, PAN
FR positivo	Personas sanas, AR, LES, Sx de Sjögren sarcoidosis, artritis reactiva, PMR, polimiositis, artritis psorática, endocarditis, infecciones crónicas, cáncer, enfermedad hepática crónica, causas no reumáticas	Proteinuria	LES, granulomatosis de Wegener, amiloidosis
<i>Aspirado de líquido sinovial</i>		<i>Química sanguínea</i>	
Cultivo	Infección	Ácido úrico elevado	Gota, artritis psoriática, enfermedad de Paget, personas sanas
Cristales	Gota, pseudogota	Creatinina elevada	LES, granulomatosis de Wegener, vasculitis
Conteo de GB	Inflamación: > 2.000/mm ³ Probable infección: > 50.000/mm ³	CPK elevada	Polimiositis, dermatomiositis, hipotiroidismo
<i>Marcadores inflamatorios</i>		Calcio elevado	Hiperparatiroidismo, cáncer, sarcoidosis
VSG elevada o PCR elevada	Infección, la mayoría de artritis inflamatorias, edad avanzada, PMR, arteritis de células gigantes, cáncer, anemia, embarazo, menstruación	<i>Electrocardiograma</i>	
		Bloqueo AV	Enfermedad de Lyme, lupus neonatal, espondilitis anquilosante
		<i>Otros</i>	
		VDRL falsamente positivo	LES, Síndrome antifosfolípidos (SAF)

LES: Lupus Eritematoso Sistémico. **AR:** Artritis reumatoidea. **SII:** Síndrome de intestino irritable. **SX:** Síndrome. **PAN:** Poliarteritis nodosa. **GB:** Glóbulos blancos. **VSG:** Velocidad de sedimentación globular. **PCR:** Proteína C reactiva. **FR:** Factor reumatoideo. **PMR:** Polimialgia reumática. **HLA:** Antígeno leucocitario humano. **ANCA:** Anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos. **FA:** Fosfatasa alcalina. **CPK:** Fosfocreatin quinasa. **AV:** aurículo-ventricular. **VDRL:** prueba no treponémica para Sífilis.

Lecturas recomendadas

1. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editores. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1 p.
2. Klinkhoff A. Rheumatology: 5. Diagnosis and management of inflammatory polyarthritis. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 27 de junio de 2000; 162(13):1833-8.
3. Laso Guzmán FJ. Diagnóstico diferencial en medicina interna. Madrid; Boston: Elsevier; 2005.
4. Mies Richie A, Francis ML. Diagnostic approach to polyarticular joint pain. Am Fam Physician. 15 de septiembre de 2003;68(6):1151-60.
5. Pujalte GGA, Albano-Aluquin SA. Differential Diagnosis of Polyarticular Arthritis. Am Fam Physician. 1 de julio de 2015; 92(1):35-41.
6. Thabah M, Chaturvedi V. An approach to monoarthritis. J Mahatma Gandhi Inst Med Sci. 2014;19(1):16.

Enfoque del paciente con miopatía

Carolina Pemberthy López

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

Las miopatías constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes que afectan la estructura o funcionamiento del músculo esquelético. Se diferencian de otras alteraciones de la unidad motora por características clínicas y de laboratorio específicas como la debilidad muscular principalmente proximal, compromiso variable de otros órganos, elevación de enzimas musculares y alteraciones en la electromiografía. Algunas pueden ocurrir de manera aislada y otras asociadas a cáncer o enfermedades del tejido conectivo, pero en general se agrupan en dos subtipos: heredadas y adquiridas (tabla 1).

Tabla 1. | **Clasificación de las miopatías**

Heredadas
Distrofias musculares
Miotonías
Canalopatías
Miopatías congénitas
Miopatías metabólicas
Miopatías mitocondriales
Adquiridas
Miopatías inflamatorias
Miopatías endocrinas
Miopatías asociadas a enfermedad sistémica
Miopatías por medicamentos
Miopatías tóxicas

En el enfoque del paciente con sospecha de miopatía se deben tener en cuenta tres pasos: 1) evaluación clínica integral que incluya un interrogatorio y examen físico completos, 2) solicitar los paraclínicos necesarios para confirmar el diagnóstico, y 3) establecer oportunamente el tratamiento específico.

Evaluación clínica integral

Consiste en determinar la presencia de síntomas sugestivos de enfermedad muscular, su evolución temporal y distribución, la presencia de factores desencadenantes y la asociación con síntomas sistémicos, sumado a un examen físico completo.

1. Síntomas y signos de enfermedad muscular

Se dividen en síntomas/signos negativos como intolerancia al ejercicio, fatiga, atrofia muscular, debilidad y síntomas/signos positivos como contracturas, calambres, mialgias, rigidez muscular y mioglobinuria. Dentro de los síntomas negativos la debilidad es el más común, con una distribución que puede ser variable y cambiar en el tiempo. El patrón de debilidad proximal es el más frecuente y se manifiesta como la dificultad para peinarse, cepillarse los dientes, levantar objetos sobre la cabeza, dificultad para pararse de una silla o subir escaleras. También se puede presentar debilidad distal, manifestada como dificultad para girar una llave, abrir recipientes o inestabilidad en la marcha por pie caído. La debilidad de músculos craneales lleva a quejas como disartria, incapacidad para silbar, disfagia, tos al comer, pérdida de expresión facial y ptosis. Se debe buscar activamente compromiso de músculos cervicales y respiratorios, de estar presentes pueden indicar la necesidad de tratamiento precoz. La fatiga es un síntoma inespecífico pues está influido por factores como la condición cardiovascular, los hábitos, el estado emocional, entre otros; además puede presentarse en condiciones

médicas como anemia, insuficiencia adrenal e hipotiroidismo. Sin embargo, se debe indagar el nivel de ejercicio con el que se presenta, pues las miopatías metabólicas y mitocondriales causan fatiga excesiva luego de la actividad física.

De los síntomas positivos (tabla 2), las mialgias son igualmente inespecíficas y poco frecuentes; pueden ser episódicas en las miopatías metabólicas o constantes en las inflamatorias; y rara vez se atribuyen a una enfermedad muscular en presencia de examen físico y paraclínicos normales. Las parestesias (calambres) son contracciones involuntarias que duran de segundos a minutos y se localizan principalmente en las pantorrillas; generalmente son benignas, asociadas a factores de riesgo como edad avanzada, deshidratación, diuréticos, hiponatremia, hipotiroidismo, alteraciones metabólicas y enfermedades de neurona motora; son comunes en las miopatías metabólicas y las asociadas a hipotiroidismo y muy raras en distrofias o miopatías inflamatorias. Por su parte las contracturas son menos comunes y duran más que los calambres; se presentan por defectos de enzimas glicolíticas desencadenados con el ejercicio o en miopatía por hipotiroidismo.

Tabla 2. | **Etiología de los síntomas positivos**

Mialgias	Miopatías por tóxicos/medicamentos, miopatía por hipotiroidismo, miopatías inflamatorias (dermatomiositis, polimiositis), desordenes miotónicos, miopatías mitocondriales, algunas distrofias musculares, miositis infecciosa (viral)
Rigidez muscular	Miopatía por hipotiroidismo, parálisis periódica hiperkalémica, miotonía congénita, paramiotonía congénita, distrofia miotónica tipo 1, miopatía miotónica proximal.
Mioglobinuria	Ejercicio intenso prolongado, medicamentos/toxinas, miopatías metabólicas, golpe de calor, algunas distrofias musculares, síndrome neuroléptico maligno, fiebre prolongada, trauma por aplastamiento, infecciones (raro), miopatías inflamatorias (raro).

La miotonía se debe a despolarizaciones repetidas de la membrana muscular que lleva a dificultad para la relajación muscular luego de una contracción voluntaria; compromete principalmente párpados y manos, mejora con ejercicio repetitivo y empeora con exposición al frío; a veces se asocia con rigidez muscular. Se manifiesta como dificultad para liberar la mano luego de un apretón, desenroscar la tapa de una botella o abrir los párpados luego de un cierre forzado. Se debe diferenciar de mioclonía que se refiere a una contracción muscular involuntaria. La mioglobulinuria es rara como manifestación de enfermedad muscular, pero debe buscarse en pacientes con debilidad, mialgias y cambios en el color de la orina (oscura) luego del ejercicio; cuando es recurrente apunta hacia una miopatía metabólica.

2. Factores desencadenantes

Indagar sobre los factores que desencadenan o exacerban los síntomas como ejercicio (sugiere defectos de la vía glicolítica), fiebre (deficiencias enzimáticas) o medicamentos. Existe una larga lista de fármacos o tóxicos que se asocian con miopatía, entre los que están: cimetidina, L-dopa, procainamida, alcohol, estatinas, cloroquina, colchicina, ciclosporina, tacrolimus, ácido isotretinóico, labetalol, vincristina, anfetaminas, cocaína, heroína, tolueno, esteroides y agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

3. Evolución temporal

Determinar la edad de inicio de los síntomas y su evolución a lo largo del tiempo.

- Miopatías que inician en la niñez: distrofias congénitas, enfermedades de depósito, miopatías congénitas, enfermedades mitocondriales y alteraciones metabólicas (hipokalemia, hipocalcemia, hipercalcemia).

- Miopatías que inician en la adultez (las más importantes): miopatías endocrinas (trastornos de tiroides, paratiroides, adrenales e hipófisis), miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión), miopatías metabólicas, tóxicos/medicamentos, miopatías mitocondriales y distrofias musculares.
- En cuanto a la evolución y duración, las miopatías se pueden presentar con signos y síntomas constantes o episódicos:
 - *Constantes*: a su vez pueden tener variaciones en la progresión: 1) aguda o subaguda, en miopatías inflamatorias, 2) progresión crónica y lenta (años) como en la mayoría de las distrofias, o 3) no progresiva con pocos cambios incluso en décadas como las miopatías congénitas.
 - *Episódicas*: con periodos agudos de pérdida de la fuerza que suelen resolverse en horas o días como en miopatías metabólicas, parálisis periódica y algunas tóxicas como cocaína.

4. Distribución del compromiso

Determinar en un examen físico completo la magnitud de la fuerza muscular e identificar las áreas de mayor compromiso, no solo de la musculatura de las extremidades sino también el compromiso facial, ocular, bulbar y respiratorio, usando escalas para su cuantificación (Modified Medical Research Council Scale -MRC- que califica la fuerza de 0 a 5) y/o una evaluación funcional (tabla 3). Se debe evaluar también la presencia de atrofia (miopatías crónicas) e hipertrofia (amiloidosis, sarcoidosis, hipotiroidismo o algunas distrofias musculares).

Tabla 3. I Evaluación funcional de la debilidad muscular

Localización	Signos o síntomas
Facial	Sonrisa horizontal, inhabilidad para silbar
Ocular	Diplopía, ptosis, movimientos oculares no conjugados
Bulbar	Voz nasal, regurgitación nasal de líquidos, pobre succión, disfagia, neumonía aspirativa recurrente, tos al comer.
Cuello	Pobre control de la cabeza
Tronco	Escoliosis, lordosis lumbar, abdomen protuberante, dificultad para sentarse
Cintura escapular	Dificultad para levantar objetos sobre la cabeza, escapula alada
Antebrazos/manos	Inhabilidad para empuñar la mano, dedo/mano caída
Cintura pélvica	Dificultad para subir escalas, marcha de pato, signo de Gowers (requiere ayuda de brazos y manos para levantarse cuando está agachado)
Miembro inferior/pie	Pie caído, incapacidad para caminar en puntillas o talones
Respiratorio	Uso de músculos accesorios

5. Síntomas o signos extra musculares

Se puede presentar compromiso cardiaco, específicamente arritmias o falla cardiaca, en polimiositis, distrofias musculares y algunas deficiencias enzimáticas. La falla respiratoria se puede encontrar en distrofias musculares y miopatías inflamatorias, metabólicas, mitocondriales y congénitas. La hepatomegalia podrá encontrarse en miopatías asociadas a deficiencias enzimáticas (maltasa acida, carnitina), desórdenes mitocondriales y enfermedades infecciosas. La atrofia óptica y/o retinopatía pigmentaria puede asociarse a miopatía mitocondrial. La presencia de lesiones cutáneas es útil para confirmar el diagnóstico de dermatomiositis y vasculitis sistémicas, mientras que la presencia de múltiples lipomas puede llevar al diagnóstico de desórdenes mitocondriales. El compromiso neurológico dado por bajo coeficiente intelectual se presenta en algunos pacientes con distrofia de Duchenne y distrofia miotónica congénita; otras manifestaciones como cefalea, mioclonus, epilepsia, sordera, ataxia y encefalopatía son frecuentes en miopatías mitocondriales.

Estudios diagnósticos

Creatina fosfoquinasa (CK)

Se eleva en la mayoría de las enfermedades musculares, pero puede ser normal en miopatías de progresión lenta o por factores como desgaste muscular, uso de esteroides, alcoholismo o hipertiroidismo. Es inusual que una CK levemente aumentada (≤ 3 veces) se asocie con miopatía en ausencia de debilidad o dolor muscular. El punto de corte para los laboratorios usualmente se ha considerado como el 95% del valor observado en personas blancas asumiendo una distribución en campana de Gauss que pone el rango normal entre 0-200 UI/L, sin embargo, con este valor se han descrito numerosos falsos positivos, por lo que The European Federation of Neurological Societies recomienda asumir como elevación de CK un valor por encima del 1.5 veces el límite superior normal. De acuerdo con esto y teniendo en cuenta las diferencias raciales, se sugiere considerar los siguientes valores como límites para ampliar estudios clínicos:

- Mujer raza blanca: 325 UI/L
- Hombre raza blanca: 504 UI/L
- Mujer raza negra: 621 UI/L
- Hombre raza negra: 1200 IU/L

Otras causas de elevación de CK diferentes a las miopatías se muestran en la tabla 4.

Otras enzimas musculares (aspartato amino-transferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), aldolasa) pueden estar aumentadas en pacientes con miopatía, pero su determinación no está indicada de rutina. Las isoenzimas de la CK (CK-MM, CK-MB) no aportan datos adicionales en el enfoque de las miopatías.

Electromiografía (EMG)

Ayuda a confirmar que el sitio de lesión es el músculo y que la debilidad no se debe a alteraciones de neurona motora, neuropatía o alteraciones de la unión neuromuscular. El hallazgo típico es la presencia de unidades motoras de corta duración y baja amplitud con aumento del reclutamiento. Los estudios de conducción nerviosa suelen ser normales. Cabe señalar que la EMG puede ser normal y por tanto su interpretación siempre debe estar sujeta a los datos clínicos y de laboratorio. En pacientes con sospecha de miopatía inflamatoria se recomienda hacer la EMG en un hemicuerpo, toda vez que las agujas pueden alterar el resultado de la histopatología en caso de que la biopsia muscular sea requerida.

Resonancia magnética

Es un examen costoso, muy sensible pero poco específico, por lo que se recomienda solicitarla solo en casos muy seleccionados. Puede demostrar zonas de edema, miositis, infiltración grasa, fibrosis y atrofia. Ayuda a evaluar la extensión del compromiso, el grado de actividad de la enfermedad y guiar la selección del músculo con mayor inflamación para realizar la biopsia.

Biopsia muscular

Si los hallazgos clínicos y/o electromiográficos sugieren la posibilidad de una miopatía, la biopsia muscular es un examen apropiado para confirmar el diagnóstico. No se deben elegir músculos con debilidad severa ($MRC \leq 3$) porque el resultado histopatológico mostrará cambios de estadios avanzados. Se deben escoger músculos con fuerza >4 , en miembros superiores se prefiere bíceps o deltoides y en miembros inferiores el vastus lateralis. En la mayoría de los casos la microscopia de luz es suficiente para el diagnóstico. La microscopia electrónica no se requiere en la mayoría de los casos, pero ayuda en las miopatías congénitas y mitocondriales. La muestra se puede someter a análisis bioquímico para detectar defectos enzimáticos específicos (metabólicas y mitocondriales).

A continuación, se describen las características clínicas de las miopatías con mayor relevancia clínica en Medicina Interna.

Tabla 4. | **Causas no musculares de elevación de CK**

Alteraciones endocrinas	Hipertiroidismo (raro), hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing
Alteraciones metabólicas	Hiponatremia, hipokalemia, hipofosfatemia,
Trauma	Trauma de alta energía, ejercicio extenuante, cirugía, convulsiones, inyección intramuscular, electromiografía.
Medicamentos	Antirretrovirales, betabloqueadores, clozapina, antagonistas de receptores de angiotensina II, hidroxiclороquina, isotretinoína, colchicina
Otros	Enfermedades de neurona motora, Guillain Barré, neuropatías crónicas inflamatorias desmielinizantes, malignidad, embarazo, enfermedad cardíaca, enfermedad viral, masa muscular aumentada, raza negra.

Miopatías inflamatorias

Abarca cuatro entidades: dermatomiositis, polimiositis, miositis necrosante autoinmune y miositis por cuerpos de inclusión. En general el patrón de compromiso es el de una miopatía proximal; el compromiso distal se presenta de forma temprana en miositis por cuerpos de inclusión o en estadios avanzados en los otros subtipos. Los músculos oculares están respetados, pero los faciales generalmente se afectan en miositis por cuerpos de inclusión. En las cuatro puede haber compromiso de extensores de cuello y músculos faríngeos, lo que lleva a dificultad para levantar la cabeza y disfagia. En estadios avanzados los músculos respiratorios se afectan. La atrofia muscular es temprana en miositis por cuerpos de inclusión con predilección por cuádriceps y antebrazos, pero se desarrolla en todos los subtipos si la debilidad es severa y crónica.

Las manifestaciones extramusculares pueden ocurrir en todas las miopatías inflamatorias, pero son raras en la miositis por cuerpos de inclusión. La presencia de autoanticuerpos tiene valor pro-

nóstico y predice el riesgo de otras manifestaciones. El tratamiento es con esteroides (tabla 5) excepto para la miositis por cuerpos de inclusión que no tiene un manejo farmacológico eficaz.

Dermatomiositis

Ocurre por injuria capilar y de la miofibra fascicular. Se puede presentar a cualquier edad y es más frecuente en mujeres. Los síntomas musculares pueden ser agudos (semanas) o insidiosos (meses). Además de los síntomas musculares se presenta manifestaciones cutáneas que acompañan o preceden la debilidad muscular, aunque puede presentarse tiempo después e incluyen (figura 1):

- Eritema en heliotropo: coloración rojiza o violácea y edema periorbitario.
- Rash eritematoso fotosensible en cara, cuello, tórax anterior (signo de la V) o en las espalda y hombros (signo del chal).
- Signo de Gottron: cambios pigmentarios en superficies extensoras de manos, codos, caderas, rodillas y maléolos.
- Pápulas de Gottron: lesiones papulares eritematosas en los nudillos.

Figura 1. | **Compromiso cutáneo en dermatomiositis**



A) Pápulas de Gottron. B) Eritema en heliotropo. C) Signo de la V. D) Signo del chal. E) Signo de Gottron. F) Manos de mecánico. Tomadas de Firestein G, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. 10th ed. Philadelphia; 2017.

- Manos de mecánico: capilares dilatados en la base de las uñas, cutículas irregulares y engrosadas, cara palmar de las puntas de los dedos agrietadas. Este hallazgo se asocia con la presencia del síndrome antisintetasa, en el cual puede haber compromiso pulmonar asociado a miopatía.

Un subgrupo de pacientes tiene fuerza aparentemente normal con compromiso solo cutáneo, lo que se denomina dermatomiositis amiopática, sin embargo, el compromiso muscular subclínico es frecuente. La enfermedad pulmonar intersticial ocurre en 10-20% de los casos y se manifiesta como disnea y tos no productiva; en estos casos los anticuerpos anti-Jo-1 pueden ser positivos. El compromiso del músculo liso gastrointestinal lleva a disfagia, aspiración y retraso en vaciamiento gástrico, y la vasculopatía gastrointestinal favorece hemorragias digestivas.

La dermatomiositis se asocia con incremento en el riesgo de cáncer en los primeros 3-5 años luego del inicio de los síntomas, con una frecuencia de 6-45%, usualmente en mayores de 40 años; los más descritos son cáncer de ovario, mama, colon, melanoma y linfoma no-Hodgkin.

La CK está elevada en 70% de los pacientes, pero sus niveles no se correlacionan con la severidad de los síntomas. En la biopsia se encuentra atrofia perifascicular e inflamación perivascular del perimisio. Se debe resaltar que ni la biopsia muscular ni los anticuerpos son necesarios para hacer el diagnóstico de dermatomiositis cuando las manifestaciones cutáneas son características.

Polimiositis

Generalmente ocurre en mayores de 20 años, con predominio por el sexo femenino. Tiene curso subagudo y carece de manifestaciones cutáneas. Se presentan manifestaciones cardíacas y respiratorias, 30% presentan disfagia y 45% poliartritis. Es un diagnóstico de exclusión. El riesgo de cáncer es mayor que el de la pobla-

ción general pero menor que el visto en dermatomiositis. En la biopsia se aprecia invasión de las fibras musculares sanas por CD8 y expresión de CMH-1.

Miositis necrosante autoinmune

Representa 20% de las miopatías inflamatorias, puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos. Tiene evolución aguda alcanzando su pico en días a semanas, o subaguda progresiva con debilidad severa y CK muy elevada (incluso más de 50 veces). Ocurre sola, luego de infecciones virales, asociada a cáncer (tracto gastrointestinal y carcinomas de pulmón), enfermedades de tejido conectivo o consumo de estatinas (sigue empeorando al suspenderlas, pero si mejora en 4-6 semanas se trata de un efecto adverso del medicamento más que una miopatía inmune).

La biopsia muestra fibras necróticas con macrófagos y depósito de complemento en los capilares, sin CD8 ni vacuolas. La mayoría tiene anticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR (independiente del uso de estatinas).

Miositis por cuerpos de inclusión

Afecta a mayores de 50 años, predominando en hombres. Tiene un inicio insidioso y se desarrolla a lo largo de años, a veces de forma asimétrica y progresa constantemente simulando una distrofia muscular o una enfermedad de neurona motora con progresión lenta, por lo que suele existir un retraso en el diagnóstico de 6-7 años. Existe debilidad leve de músculos faciales y disfagia en el 50% de los pacientes. Puede afectar la musculatura axial llevando a camptocormia (tronco con marcada flexión de la columna toraco-lumbar que incrementa con la marcha y disminuye con el reposo) o dificultad para levantar la cabeza. No hay asociación con miocarditis, enfermedad pulmonar o malignidad. La CK puede estar normal o incrementada, pero es la miopatía inflamatoria en la que menos se eleva (usualmente menos de 10 veces).

Tabla 5. | **Tratamiento de las miopatías inflamatorias**

Escenario	Dermatomiositis, polimiositis, miositis necrosante autoinmune	Miositis por cuerpos de inclusión
Manejo inicial	Prednisolona 1 mg/kg/día por 4-6 semanas, luego desmontar.	Terapia física
Síntomas severos o empeoramiento rápido	Glucocorticoides intravenosos 1 g/día por 3-5 días, luego esquema oral.	
Ahorradores de esteroides en pacientes que responden*	Azatioprina hasta 3 mg/kg Metotrexate hasta 20 mg/semana Micofenolato 2000-3000 mg/día Ciclosporina hasta 300 mg/día	No aplicable+
Respuesta a glucocorticoides insuficiente	Inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 g/kg por 2-5 días	No aplicable++
Poca respuesta a glucocorticoides e inmunoglobulina	Reevaluar diagnóstico Considerar rituximab	No aplicable
Enfermedad pulmonar intersticial asociada	Ciclofosfamida 0.8-1 gr/m ² de superficie corporal Tacrolimus 4-8 mg/día	

Adaptado de Dalakas M. N Eng J Med. 2015;372:1734-47

*Uso basado en la experiencia, no en estudios controlados

+Ahorradores de esteroides no sirven solos ni en combinación

++En algunos pacientes la disfagia responde a inmunoglobulina intravenosa

La biopsia muestra inflamación endomisial, vacuolas autofágicas y depósitos de amiloide.

Tamización de neoplasias

Existen varias recomendaciones sobre la tamización de cáncer, en su mayoría extrapoladas de estudios en dermatomiositis. Algunos autores recomiendan que la tamización sea guiada por síntomas, otros por los factores de riesgo, mientras que otros sugieren hacerla de rutina. Se han descrito factores asociados con mayor riesgo de malignidad como edad avanzada, sexo masculino, necrosis cutánea, miositis de rápida instauración (<4 semanas), VSG y PCR elevadas. La Federación Europea de Sociedades de Neurología recomienda realizar TAC de tórax y abdomen, ecografía pélvica y mamografía en

mujeres, ecografía testicular en hombres <50 años y colonoscopia en hombres y mujeres >50 años; si este tamizaje es negativo, se repite en 3-6 meses y luego cada 6 meses hasta cumplir 4 años.

Miopatía por estatinas

Se presenta en 2-3 por cada 100.000 pacientes tratados con estatinas, en cualquier momento desde el inicio de su uso. Generalmente la debilidad es proximal, simétrica, leve a moderada y se exacerba con el ejercicio. Puede asociarse a artralgia leve o rash. La CK está elevada, en 90% de los casos puede exceder 2000 UI/L (más de 10 veces el límite superior de normalidad). La

electromiografía muestra potenciales de unidades motoras de baja amplitud con aumento de actividad espontánea. La biopsia usualmente evidencia necrosis y regeneración de células musculares, infiltrado celular endomisial y perivascular y aumento de CMH-I.

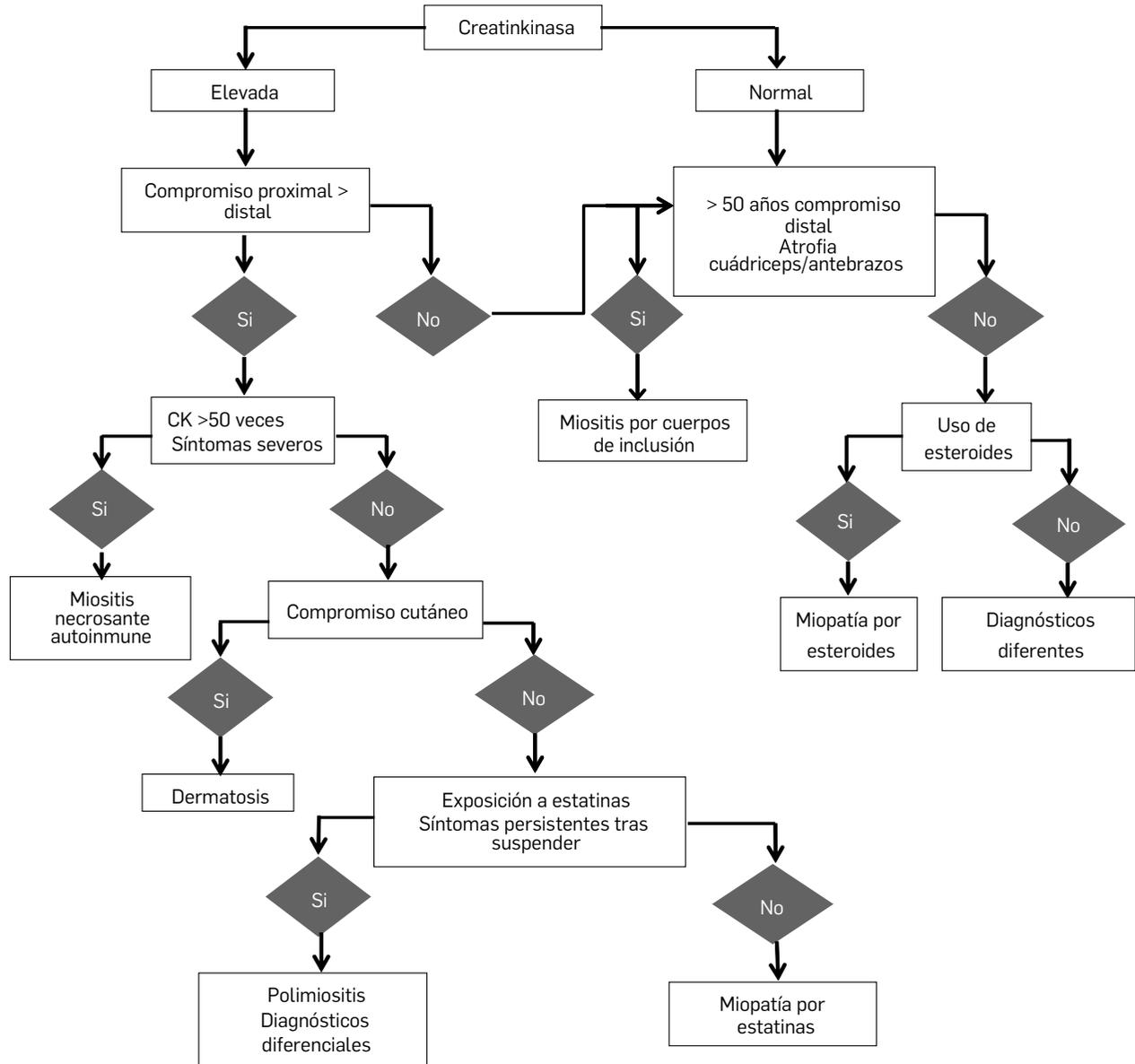
Los autoanticuerpos contra HMG-CoA reductasa son positivos en personas expuestas a estatinas y con síntomas musculares; se debe medir solo en quienes tienen elevación marcada de enzimas musculares y su negatividad sugiere otro diagnóstico. También se puede elevar en pacientes sin exposición previa a estatinas, éstos tienden a ser más jóvenes y responden menos a tratamiento que los pacientes expuestos a estatinas.

En algunos pacientes los síntomas pueden persistir tras la suspensión de la estatina (luego de 6-8 semanas), sin embargo, en estos casos siempre se debe hacer una evaluación detallada para identificar otros trastornos que expliquen la persistencia de la miopatía. Los pacientes con miopatía por estatinas que persisten sintomáticos a pesar de suspender la terapia son candidatos a inmunosupresión. El manejo incluye prednisona 1 mg/kg/día, usualmente con metotrexate, azatioprina o micofenolato mofetil (a menos que la debilidad sea leve). Quienes no tienen respuesta luego de 8-12 semanas o el cuadro clínico es severo requieren inmunoglobulina venosa o rituximab. Luego de recuperar la fuerza se desmonta el manejo progresivamente buscando que no recurran los síntomas, aunque algunos requerirán tratamiento prolongado. Puede haber mejoría clínica con persistencia de alteraciones enzimáticas lo que sugiere actividad, pero su manejo es controvertido; también se presenta mejoría enzimática, pero persistencia sintomática, explicado por daño muscular permanente o retraso en manejo apropiado.

Se debe recordar que muchos pacientes que reciben estatinas pueden experimentar mialgias leves sin que esto obligue a suspender el tratamiento, tampoco es necesario medir niveles de CK de manera rutinaria en todos los pacientes que reciben estatinas a no ser que se presenten mialgias severas o persistentes. De igual forma se debe indagar sobre el uso concomitante de fibratos, especialmente gemfibrozilo, pues se aumenta el riesgo de miopatía al combinar este grupo de medicamentos con estatinas. En el caso de que el uso combinado de estatinas y fibratos sea absolutamente necesario, el fenofibrato es el medicamento de elección por tener menor riesgo de miopatía y la estatina a utilizar debe ser cualquiera diferente a lovastatina, siempre en dosis no superior al 20% de la dosis máxima. Los pacientes con hipotiroidismo tienen mayor riesgo de miopatía inducida por estatinas.

Miopatía por esteroides

La mayoría de pacientes con corticosteroides eventualmente desarrollan debilidad muscular, usualmente luego de al menos 4 semanas. El compromiso es proximal, principalmente en extremidades inferiores y en flexores del cuello, con compromiso de músculos respiratorios en casos severos. Los síntomas son más severos y se instauran más rápido en aquellos tratados con altas dosis y preparaciones fluoradas (dexametasona, triamcinolona, betametasona). Es más frecuente en mujeres y generalmente se asocia a hallazgos de síndrome de Cushing. Las enzimas musculares son normales. La EMG muestra potenciales de unidades motoras de baja amplitud y ausencia de actividad eléctrica espontánea. En la biopsia se aprecia atrofia selectiva de fibras musculares tipo 2, ausencia de inflamación o necrosis muscular. Usualmente mejora con el desmonte de esteroides o con el cambio a una preparación no fluorada.

Algoritmo 1. | Aproximación diagnóstica al paciente con miopatía


Lecturas recomendadas

1. Barohn R et al. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin.* 2014; 32: 569–593.
2. Jackson C. A clinical approach to muscle disease. *Semin Neurol.* 2008;28:228–240.
3. Jackson C. A clinical approach to the patient with suspected myopathy. *Continuum (Minneap Minn).* 2006; 12 (3): 13-32.
4. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):767-73.
5. Moghadam-Kia S, Chester O, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine Kinase elevation. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(1):37-42.
6. Amato A, Greenberg S. Inflammatory myopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2013;19(6):1615–1633.
7. Dalakas M. Inflammatory muscle disease. *N Eng J Med.* 2015;372:1734-47.
8. Rider L, Miller F. Deciphering the clinical presentations, patogénesis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA.* 2011;305(2):183-190.
9. Lu X, Yang H, Shu X et al. Factors predicting Malignancy in patientis with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis.
10. Titulaer M, Soffietti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: a report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2011;18:19-27.
11. Mammen A. Statin-Associated autoimmune myopathy. *N Eng J Med.* 2016;374:664-9.
12. Baer A, Wortmann R. Noninflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin N Am.* 2013;39:457–479.
13. Mor A, Wortmann R, Mitnick H et al. Drug causing muscle disease. *Rheum Dis Clin N Am* 37 (2011) 219–231.
14. Firestein G, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. 10th ed. Philadelphia; 2017.

Enfoque del paciente con sospecha de vasculitis sistémica

Juliana Londoño Castillo

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Julio César Valencia Maturana

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

Las vasculitis sistémicas son enfermedades complejas, heterogéneas, potencialmente mortales. Su presentación abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas y la falta de criterios diagnósticos las convierten en un reto diagnóstico. Durante los últimos años se han logrado avances significativos en la comprensión de los antecedentes genéticos e inmunológicos de la vasculitis, así como en la elucidación de nuevas estrategias de tratamiento dirigidas a reducir la toxicidad de los inmunosupresores convencionales. Se dará una visión integral y claves diagnósticas de las etiologías más frecuentes para el enfoque inicial de esta enfermedad.

Epidemiología

Las vasculitis son enfermedades infrecuentes, caracterizadas por la inflamación y/o necrosis de la pared vascular coincidente con un grupo de manifestaciones clínicas. La mayoría de los estudios sobre el tema se han realizado en Europa, Estados Unidos, Australia y Japón, en un entorno de atención secundaria. De manera práctica, la vasculitis primaria más frecuente en la infancia/adolescencia es la de Kawasaki y en adultos corresponde a la vasculitis de células gigantes (previamente llamada "arteritis temporal"). La incidencia global anual es alrededor de

13 a 20 casos por millón de individuos y la prevalencia de 46 a 184 casos por millón de personas en todo el mundo, las cuales han aumentado durante las últimas tres décadas, probablemente reflejando un mayor conocimiento acerca de las manifestaciones clínicas tempranas y un mayor uso de pruebas diagnósticas. Se afectan igualmente a ambos géneros y más del 40% se presentan en la quinta década de la vida, siendo más frecuente en la raza blanca (93%-98%). La frecuencia varía en el tipo de vasculitis, la edad de presentación y la región estudiada, en nuestro medio no hay estudios de prevalencia o incidencia, sin embargo si hay registros ba-

sados en las publicaciones desde 1945 a 2007, que documentó que las más frecuentes en Colombia son arteritis de Takayasu, enfermedad de Buerger, vasculitis cutánea primaria, poliarteritis nodosa y granulomatosis con poliangeítis (GPA). La tasa de mortalidad para la poliangeítis microscópica (PAM) es del 27,5%, para GPA del 13,2% y la de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA) un 13,9%. La mayoría de las muertes tempranas en vasculitis ANCA son atribuibles a infección y a la actividad de las vasculitis, mientras que las muertes tardías (después del primer año) son secundarias a enfermedad cardiovascular y malignidad.

Enfoque diagnóstico

Al evaluar a un paciente con sospecha de vasculitis, se debe realizar un abordaje ordenado y racional, el cual debe estar compuesto por una adecuada correlación entre la presentación clínica y los estudios de laboratorio, imagenológicos e histopatológicos.

Paso 1: Sospecha clínica

La presencia de una clínica variable y la ausencia de una sola característica patognomónica, nos lleva a agrupar las causas según la predisposición de afectar algunos órganos. A menudo se confunden con un síndrome post-viral, infección crónica o malignidad. Las manifestaciones pueden aparecer de forma gradual, en el lapso de semanas o meses, tiempo en el cual hay el riesgo de exponerse a múltiples medicamentos que modifiquen los síntomas y retrasen el inicio de un tratamiento adecuado. Los síntomas y signos dependen del tamaño, sitio y extensión de los vasos involucrados y pueden ser tan inespecíficos como letargo, fiebre o astenia y, consultar al servicio de urgencias por riesgo de poner en peligro la vida como hemoptisis masiva, falla respiratoria o insuficiencia renal aguda. (Tabla 1).

Tabla 1. I

Signos clínicos que indican sospecha de vasculitis
Fiebre de origen desconocido
Poliartritis migratoria inexplicable
Mononeuritis múltiple
Glomerulonefritis aguda o rápidamente progresiva
Púrpura palpable
Hemorragia alveolar difusa
Infartos inexplicables en múltiples territorios vasculares
Enfermedad multisistémica inexplicable
Úlcera cutánea crónica o recurrente

Usualmente se presentan con síntomas constitucionales o disfunción orgánica. Tabla 2.

Tabla 2. I

Síndromes órgano específico	
Sistema orgánico	Síndrome clínico
Pulmonar	Hemorragia alveolar difusa Nódulos y cavitaciones Síndrome pulmón-riñón Enfermedad obstructiva de vía aérea y eosinofilia Fibrosis pulmonar
Cabeza y cuello	Sinusitis recurrente Úlcera o necrosis nasal Otitis recurrente Escleritis, episcleritis o uveítis Úlceras orales
Renal	Glomerulonefritis aguda o rápidamente progresiva Insuficiencia renal aguda Masa o infarto renal
Sistema nervioso	Neuropatía periférica (usualmente asimétrica) Meningitis Lesión focal del SNC
Cutáneo	Púrpura palpable Livedo reticularis Urticaria, úlceras o nódulos

SNC: sistema nervioso central

La identificación de patrones de presentación, es clave para el diagnóstico precoz, por ejemplo, el desarrollo concurrente de manifestaciones pulmonares y renales puede sugerir GPA o PAM. La evidencia de sinusitis recurrente u otitis media bilateral en un adulto de mediana edad debe hacer considerar la sospecha de GPA, y el asma refractario de aparición reciente con poliposis nasal constituye generalmente la presentación de la GEPA, por último, una cefalea de predominio frontal o temporal en un individuo mayor de 50 años con velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, compatible con arteritis de células gigantes (ACG). Tabla 3.

Paso 2: Solicite estudios

El análisis inicial de laboratorio por sospecha de vasculitis, debe incluir un hemograma completo con diferencial, un panel metabólico que incluya creatinina sérica y transaminasas, parcial de orina, marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y/o proteína C reactiva). Puede realizarse biopsia en casos discordantes entre hallazgos clínicos y marcadores inmunológicos en vasculitis de pequeño vaso, en las de medianos vaso la arteriografía o en enfermedad de Takayasu la tomografía/resonancia magnética contrastada. Cuando se sospeche vasculitis de pequeño vaso, puede ser útil solicitar anticuerpos ANCA (anti citoplasma de neutrófilos). Adicionalmente deberán considerarse pruebas para infecciones como sífilis: VDRL, hepatitis B: Has, AntiHBc, anticuerpos contra virus hepatitis C, crioglobulinas con complemento sérico. Tabla 4.

Desde el punto de vista hematológico, la anemia de volúmenes normales no es despreciable. La eosinofilia es sugestiva de GEPA, pero también puede observarse en GPA y la PAM. La trombocitosis puede o no estar presente, mientras que la trombocitopenia es poco frecuente y debe elevar la sospecha de otras afecciones como el lupus eritematoso sistémico (LES) o crioglobulinemia relacionada con la hepatitis C.

El análisis de orina puede revelar hematuria y/o proteinuria (generalmente en el rango no nefrótico) y puede indicar una afectación renal de forma más temprana que la elevación de creatinina sérica.

Los reactantes de fase aguda tales como la VSG o la PCR presentan una sensibilidad mayor del 90%, con una baja especificidad, lo que su negatividad estaría en contra del diagnóstico, excepto en pacientes que ya están en manejo inmunosupresor que interfiere con su elevación.

La elevación de las transaminasas séricas debería desencadenar la pronta exclusión de las enfermedades relacionadas con la hepatitis C (crioglobulinemia) y la hepatitis B (poliarteritis nodosa).

Tabla 4. I

Exámenes de laboratorios para la evaluación de las vasculitis

Hemograma completo
Marcadores inflamatorios (PCR y VSG)
Creatinina
Uroanálisis
Perfil hepático
Serología para hepatitis B y C
Crioglobulinas séricas*
Complemento (C3 y C4)*
ANCA*
ANA*

PCR: proteína C reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. C3: complemento C3. C4: complemento C4. ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos. ANA: anticuerpo antinucleares. *: No en todos los casos: depende de la sospecha clínica.

Tabla 3. I

Patrones de presentación clínica	
Granulomatosis con poliangeítis	<ul style="list-style-type: none"> ● Vasculitis granulomatosa necrosante ● 80% afectación renal: Hematuria glomerular, sedimento activo ● 90% afectación pulmonar o sinonasal : Rinorrea purulenta/sanguinolenta ● 50% Ocular: Uveítis, escleritis. ● 50% Piel: Úlcera, púrpura. ● ANCA positivo 90% (PR3 80% y MPO 20%)
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	<ul style="list-style-type: none"> ● 50% Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios / Inflamación sinusal. ● Asma poco controlada de reciente inicio ● 80% Eosinofilia periférica >10% ● Neuropatía periférica (mononeuritis múltiple) ● 45% Afectación renal ● Infiltración cardíaca ● ANCA positivo 50% (MPO > PR3)
Poliangeítis microscópica	<ul style="list-style-type: none"> ● 90% Afectación renal ● 50% Afectación pulmonar ● ANCA positivo 70% (MPO)
Crioglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> ● 50% Afectación renal ● Púrpura, úlcera o livedo reticularis ● Neuropatía periférica (asimétrica) ● Anemia o trombocitopenia ● Poliartralgias simétricas migratorias de pequeñas articulaciones ● Hipocomplementemia (C4)
Púrpura de Henoch-Schonlein	<ul style="list-style-type: none"> ● Púrpura palpable principalmente en la superficie extensora de miembros inferiores y glútea ● Hematuria microscópica ● Poliartritis de grandes articulaciones ● Dolor abdominal anginoso
Poliarteritis nodosa	<ul style="list-style-type: none"> ● 90% Pérdida de peso (>4 kg) y mialgias, artralgias ● 43% Livedo reticularis ● 70% neuropatía periférica ● 44% dolor abdominal ● 25% Orquitis ● 50% Elevación del nitrógeno ureico (BUN), HTA diastólica ● Infección asociada a virus de Hepatitis B, Hepatitis C o VIH. ● Aneurismas u oclusión de arterias viscerales. ● Sin afectación glomerular o alveolar
Arteritis de células gigantes	<ul style="list-style-type: none"> ● Cefalea de inicio reciente Mayores de 50 años ● Sensibilidad de la arteria temporal o del cuero cabelludo ● Aumento de la VSG > 50 mm/hora ● Claudicación mandibular ● Diplopía
Arteritis de Takayasu	<ul style="list-style-type: none"> ● Menores de 40 años ● Claudicación de extremidades superiores ● Disminución de pulso braquial ● Diferencia de PAS >10 mmHg entre brazos ● Soplo subclavio

GPA: granulomatosis con poliangeítis. GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. PAM: poliangeítis microscópica. VSG: velocidad de sedimentación globular.

En la vasculitis asociada a ANCA (VAA) la positividad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos pueden encontrarse en otras enfermedades, como artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, infección por VIH y endocarditis entre otras. Presentar títulos de ANCA por encima de 4 veces el límite superior normal y afectación de 2 o más órganos son variables de predicción de VAA. Los ANCA son anticuerpos específicos contra antígenos de gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos y lisosomas de monocitos, encontrado con frecuencia en las vasculitis de pequeño vaso; teniendo con mayor frecuencia dos patrones: ANCA que se dirige contra la proteinasa 3 (c-ANCA), que tienen un patrón de tinción citoplásmica por inmunofluorescencia y ANCA que se dirigen contra mieloperoxidasa (p-ANCA), que dan como resultado un patrón de tinción perinuclear. En la GPA, el 75-90% de los pacientes con enfermedad activa tienen c-ANCA con un 5-20% de p-ANCA. En la PAM, los p-ANCA es el anticuerpo predominante en 40-80% de los pacientes, con 5-25% con c-ANCA. La positividad de estos se ha relacionado con patrones de presentación clínica y pronóstico.

Para elegir el lugar de la biopsia debe tenerse en cuenta el órgano afectado y las posibles limitantes al rendimiento diagnóstico de la histopatología en los sitios involucrados versus el riesgo de complicaciones por el procedimiento. Una biopsia en general es de bajo riesgo, sin embargo, también tiene un rendimiento regular para diagnóstico por múltiples razones: a menudo solo se observa inflamación aguda o crónica y la falta de un sitio de biopsia accesible.

Paso 3: Excluya causas secundarias

Varias condiciones podrían considerarse una vasculitis secundaria. Entre las causas secundarias, la vasculitis inducida por fármacos merece una mención especial ya que la resolución de la vasculitis es probable que ocurra después de la

retirada del mismo. Los fármacos como la hidralazina, el propiltiouracilo, metimazol y el montelukast han sido implicados en la causa de la vasculitis asociada a ANCA. El ANCA suele estar dirigido contra la mieloperoxidasa (p-ANCA). Se han descrito varios casos de vasculitis asociada a levamisol (excipiente de las preparaciones de cocaína), con afectación principal por el pabellón auricular (hélix; similar a la topografía de la afección por crioaglutininas) consistente en necrosis de tipo retiforme, e inducción de ANCA (+) dirigidos principalmente contra la elastasa del neutrófilo, acompañados de otros marcadores de autoinmunidad (anticardiolipinas, factor reumatoide, ANA, entre otros). Tabla 6.

Tabla 6. I

Posibles causas de vasculitis secundaria	
Enfermedades del tejido conectivo	LES, AR, síndrome de Sjögren, síndrome de Behcet, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, crioglobulinemia esencial, hipocomplementemia, vasculitis urticarial, dermatomiositis, policondritis recidivante
Infección	VIH, hepatitis B y C, CMV, TB, endocarditis infecciosa, espiroquetas, rickettsias, hongos
Neoplasia	Linfoma no Hodgkin, enfermedad mieloproliferativa, tumores sólidos
Medicamentos y tóxicos	Hidralazina, propiltiouracilo, metimazol, minociclina, azitromicina, penicilina, zafirlukast, alopurinol, tiazidas, quinolonas, captopril, azatioprina, cimetidina, metotrexate, penicilamina, sulfas, estreptoquinasas, anticuerpos monoclonales. Cocaína (levamisol).

LES: lupus eritematoso sistémico. AR: artritis reumatoide. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. CMV: citomegalovirus. TB: tuberculosis.

Paso 4: Clasificar la vasculitis

El primer paso hacia la identificación del tipo específico de vasculitis es categorizarlas según el tamaño del vaso afectado. Los pacientes en los que se sospecha vasculitis de grandes vasos, como el compromiso de la aorta y sus ramas, pueden ser etiquetados como arteritis de células gigantes o arteritis de Takayasu dependiendo de su edad, origen étnico y predominancia por algunos territorios vasculares. La arteritis de células gigantes es probable en un paciente blanco de 50 años de edad, con afectación preferente de las ramas extracraneales de la arteria carótida, mientras que la arteritis de Takayasu es probable en un paciente oriental de 40 años de edad con afectación preferente de la aorta torácica y sus ramas.

La poliarteritis nodosa es el prototipo de vasculitis medianos vasos. La afectación renal puede producirse debido a la hipertensión arterial o al compromiso de arterias renales de tamaño medio que conducen a infartos renales.

Las vasculitis de vasos pequeños están ampliamente subclasificadas en base a si la patogénesis implica citotoxicidad mediada por anticuerpos o formación de complejos inmunes. Es particularmente importante reconocer aquellos pacientes en los que es probable que la vasculitis sea mediada por anticuerpos, ya que son propensos a desarrollar glomerulonefritis y (raramente) capilaritis pulmonar que requieren un tratamiento inmediato con fármacos inmunosupresores. La ausencia de depósitos inmunes en la biopsia y la presencia de ANCA en el suero pueden ayudar a identificar a estos pacientes. La presencia de c-ANCA es altamente sugestiva de la GPA, mientras que p-ANCA se encuentra más frecuentemente en el GEPA y la PAM. Tabla 7.

Tabla 7. I

Clasificación de las vasculitis en función del tamaño del vaso afectado
Vasculitis de grandes vasos
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Vasculitis de medianos vasos
Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeños vasos
Vasculitis ANCA positivos: granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y la poliangeítis microscópica
Vasculitis por inmunocomplejos: purpura de Henoch-Schonlein, vasculitis crioglobulinémica, vasculitis urticarial hipocomplementémica

ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.

Históricamente, la primera nomenclatura para las vasculitis fue propuesta por Perla Zeek en 1952; Reconoció la necesidad de su organización sistemática y sentó las bases para el desarrollo de las subsiguientes nomenclaturas. Este documento se convirtió en el pilar durante muchos años. Luego se desarrolló en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH), una nueva nomenclatura que introdujo la novedad del principio de "tamaño de vaso" para agrupar las vasculitis, dando lugar a una primera publicación en 1994. Posteriormente, la nomenclatura de Fauci fue revisada y ampliada en 2002 por el propio Fauci y luego se volvió a proponer en una forma diferente y simplificada en 2005. En 2012, se volvió a convocar a la CCCH para revisar y actualizar la nomenclatura de 1994 a la luz de los nuevos hallazgos sobre vasculitis adquiridos durante casi dos décadas. Ni el CCCH de 1994 ni el revisado de 2012 está destinado a proporcionar criterios de clasificación o para ser utilizado con fines de diagnóstico. Por lo tanto, se ha revisado críticamente el CCCH de 1994, la CCCH de 2012 y la de Fauci de 2002, y se ha

propuesto una nomenclatura integrada que se cree tendrá un impacto más directo en la práctica clínica y de investigación. Tabla 8.

Paso 5: Remita a reumatología

Las vasculitis sistémicas primarias son un grupo complejo, y a menudo grave, de trastornos que

requieren un manejo oportuno. Un diagnóstico precoz es mandatorio para preservar la función del órgano afectado y evitar sus complicaciones. Se debe sospechar en un paciente con afectación multisistémica, dirigiendo según su historia clínica los estudios básicos y complementarios, antes de remitir al especialista en reumatología.

Tabla 8. I

Propuesta de la nomenclatura integrada de las vasculitis	
Vasculitis de pequeños vasos	
Vasculitis asociada a ANCA	Granulomatosis con poliangéitis Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis Poliangéitis microscópica
Vasculitis por hipersensibilidad	Afectación cutánea y órganos internos Vasculitis IgA – púrpura de Henoch-Schönlein Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis urticarial hipocomplementémica Vasculitis asociada a deficiencia congénita del complemento Afectación cutánea predominantemente Vasculitis cutánea leucocitoclástica idiopática Vasculitis asociada a medicamentos ANCA positivos y ANCA negativos Vasculitis asociado a enfermedades infecciosas Vasculitis asociada a cáncer Vasculitis asociada a enfermedad del tejidos conectivo Afectación de órganos internos no cutáneos Enfermedad antimembrana basal glomerular.
Vasculitis de medianos vasos	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de grandes vasos	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu Aortitis aislada
Vasculitis de vaso variable	Enfermedad de Behcet Síndrome de Cogan
Vasculitis de órgano único	Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Otras vasculitis	Tromboangéitis obliterante (enfermedad de Buerger)

ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo. IgA: inmunoglobulina A.

Lecturas recomendadas

1. Yazici H, Yazici yuzici. Diagnosis and/or classification of vasculitis: different? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:3-7.
2. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2016;3:122-33.
3. Prete M, Indiveri F, Perosa F. Vasculitides: proposal for an integrated nomenclature. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15:167-173.
4. Khosla A et al. Systemic vasculopathies: imagen and manegement. *Radiol Clin N Am*. 2016;54:613-628.
5. Jarrot PA, Kaplanski G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: an update. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15:704-713.
6. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza F. ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016.
7. Elefante E, Tripoli A, Ferro F, Baldini C. One year in review: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (Suppl. 97) S1-S6.
8. Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of disease related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Review*. 2016.15:978-982.
9. Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of disease related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Review*. 2016;15:978-982.
10. Pendergraft W, Nachman PH. Recent pathogenetic advance in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med*. 2015;44:e223-e229.
11. Espigol-Frigole G et al. Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:125-140.
12. Stagnaro C, Ciaffi E, Talarico R, Della Rosa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (Suppl. 89) S145-S154.
13. Stagnaro C, Ciaffi E, Talarico R, Della Rosa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (Suppl. 89) S145-S154.

14. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12:487-495.
15. Fujimoto S et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between japan and the UK. *Rheumatology*. 2011;50:1916-1920.
16. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:491-506.
17. Natatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:447-461.
18. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6): 1226-1236.
19. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best practice and research clinica rheumatology*. 2009;23 (11):445-453.
20. Flores-Suarez LF. Laboratory investigation in the diagnosis of vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2009;11:395-401.
21. Nataraja A. outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best practice and research clinical rheumatology*. 2007;4(21):713-732.
22. Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. *Postgrad Med J*. 2006;82:438-448.
23. Palit A, Inamadar AC. Vasculitis: approach to diagnosis and therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72(6): 334-345.
24. Mansi IA, Opran A, Rosner F. ANCA-associated small-vessel vasculitis. *American family physician*. 2002;65 (8): 1615-1620.
25. Kerr GS, Diagnosis of vasculitis. *Best Practice and research clinical rheumatology*. 2001;15(2):203-223.

Enfoque del paciente con sospecha de glomerulopatía

Sebastián Gómez Jiménez

Residente Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Introducción

Las glomerulopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, tanto por clínica, etiología y evolución, que afectan la estructura y/o función glomerular. Esta revisión abarcará las claves diagnósticas en el paciente con sospecha de enfermedad glomerular y el abordaje diagnóstico de la glomerulonefritis (GMN) aguda, dado el impacto de ésta sobre la mortalidad a corto plazo y el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio (tabla 1) son secundarios a la alteración de la barrera de filtración glomerular y de los componentes anatómicos del glomérulo como el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y los procesos podocitarios, que confieren propiedades anatómicas y electroquímicas que determinan el paso de sustancias desde el endotelio vascular hacia el espacio de Bowman y posteriormente a los túbulos renales para la formación de la orina.

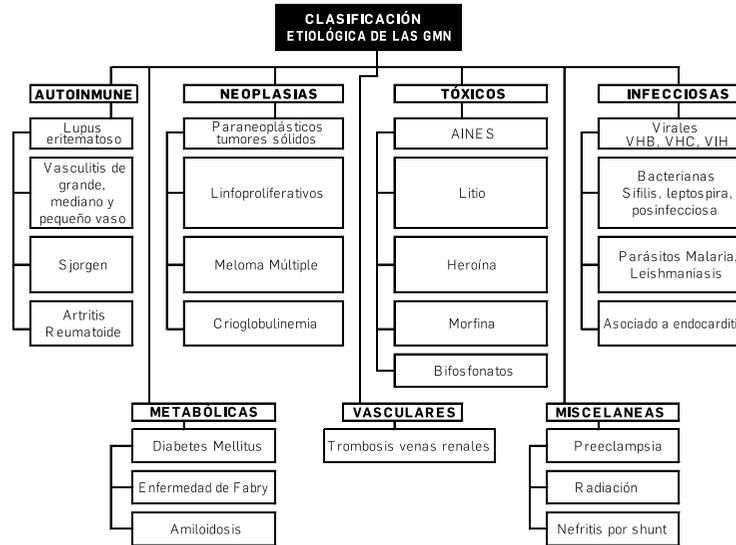
Tabla 1. | **Pistas sobre proteinuria de origen glomerular**

Proteinuria mayor a 1 gramo por día
Presencia de cilindros eritrocitarios
Glóbulos rojos dismórficos mayor a 80%
Acantocitos mayor al 5%
Deterioro de la tasa de filtración glomerular

Clasificación

Las enfermedades glomerulares pueden tener varias clasificaciones; entre ellas se distinguen: según tiempo, etiología, presentación clínica e histología:

- 1. Según tiempo:** las agudas generalmente se acompañan de proteinuria, hematuria, edemas e hipertensión de inicio súbito (síndrome nefrítico). Las crónicas son de evolución insidiosa (meses a años), generalmente con proteinuria en rango nefrótico y progresión a ERC.
- 2. Según etiología:** ver figura 1.

Figura 1. | Clasificación etiológica de las glomerulonefritis


VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

3. Según clínica:

- Proteinuria asintomática (figura 2): La excreción normal de proteínas es menor de 150 mg/día, siendo 20-30 mg compuesto por albúmina. Proteinurias menores de 3.5 gr/día son consideradas subnefróticas y aunque son menos específicas de enfermedad glomerular requieren estudios adicionales en ciertos escenarios. La proteinuria puede ser detectada de varias formas: por tirilla, que sólo detecta albúmina (tabla 2), y por turbidimetría, que sirve para detectar proteínas no-albúminas como cadenas ligeras.
- Clínicamente los pacientes pueden referir orina espumosa pero este hallazgo también puede aparecer en bilirrubinuria, eyaculación retrograda y neumatúria.

De acuerdo con el mecanismo fisiopatológico, la proteinuria puede clasificarse en:

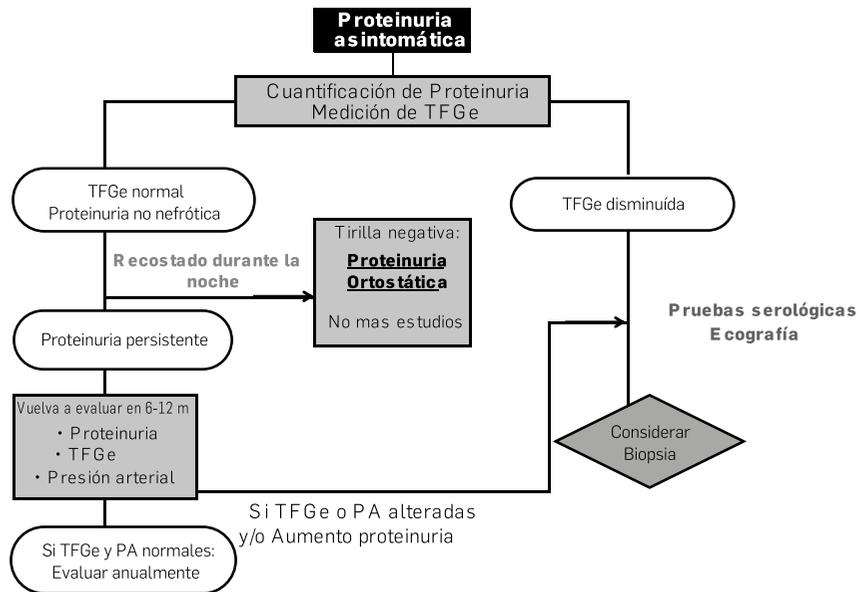
- Glomerular:
 - Proteinuria transitoria (funcional) ocurre en 4% hombres y 7% mujeres. Asociada a condiciones como ejercicio vigoroso, fiebre, falla cardíaca o uso de agentes presores como epinefrina. Es de buen pronóstico.

Tabla 2. | Interpretación proteinuria por tirilla

Trazos	15 – 30 mg/dl
+	30 – 100 mg/dl
++	100 – 300 mg/dl
+++	300 – 1000 mg/dl
++++	Más de 1000 mg/dl

- Proteinuria ortostática más común en adolescentes y jóvenes (2-5%), raro en mayores de 30 años y se caracteriza por presentar proteinuria normal en decúbito supino pero aumentada con la bipedestación. Raramente la proteinuria excede 1 gr/día y el diagnóstico se confirma con muestras de orina tomadas durante la noche y durante el día y estudiadas por separado. Es una condición benigna que no requiere otros estudios o seguimiento.

Figura 2. | Enfoque de la proteinuria asintomática



TFGe: Tase de filtración glomerular estimada; PA: presión arterial.

- Proteinuria persistente, definida aquella que dura más de 3 meses y es menor de 3 gr/día (usualmente 0.5 - 1 gr/día) sin acompañarse de alteraciones llamativas como disminución TFG, hematuria, pruebas inmunológicas, signos o síntomas de enfermedad sistémica. Pueden ser observadas en el tiempo.
 - Proteinuria por sobresaturación: Es debida a sobreproducción de algunas proteínas, especialmente proteínas de cadenas ligeras. Se observa principalmente en condiciones como mieloma múltiple, leucemias con liberación de lisozimas, rabdomiolisis con mioglobina y hemólisis intravascular con hemoglobina. Se sospecha por presencia de proteinuria detectada por varios métodos, pero no por tirilla urinaria.
 - Proteinuria tubular: Asociado a proteinuria de bajo grado (menor de 2 gr/día). Generalmente se encuentra α 1 o β 2 microglobulina, pero frecuentemente puede encontrarse también albúmina por alteración en la reabsorción tubular.
- Hematuria asintomática (figura 3): definida como 3 o más glóbulos rojos por campo de alto poder (400x) en el sedimento centrifugado. Puede ser un hallazgo incidental, e inclusive normal hasta en el 3-6% de individuos sanos y se debe a pequeñas rupturas en la MBG que permiten el paso de glóbulos rojos desde los capilares al espacio urinario y puede no acompañarse de proteinuria siempre y cuando la función reabsortiva tubular esté intacta. La hematuria asintomática es un hallazgo común en múltiples enfermedades glomerulares, entre las más destacadas en el contexto asintomático se encuentran la nefropatía por IgA que se caracteriza por episodios recurrentes de hematuria luego de procesos infecciosos principalmente de vías respiratorias superiores y que hasta el 40% de los pacientes se presentan con proteinuria leve; por lo general es de buen pronóstico y un pequeño porcentaje desarrollan ERC o síndrome nefrótico y la enfermedad por membrana basal delgada que

es autosómica dominante y se da por trastornos en los genes que codifican el colágeno tipo IV y se manifiesta por periodos intermitentes de hematuria.

Otra etiología de hematuria microscópica recurrente es el síndrome de Alport, enfermedad genética que en el 85% de los casos está ligada al cromosoma X y que se presenta con hematuria, proteinuria, hipoacusia neurosensorial y trastornos corneales (lenticono).

Generalmente, si no hay diagnóstico luego de un proceso acucioso de descartar posiblemente estemos ante una hematuria glomerular y el paso siguiente sería la realización de una biopsia renal, pero esta generalmente no se lleva a cabo mientras no haya deterioro de la función renal, la presión arterial sea normal y no tenga proteinuria o sea de bajo grado (menor de 500 mg/día). Con la tirilla, hay que tener en cuenta falsos negativos como pacien-

tes que consumen altas dosis de vitamina C, falsos positivos por hemoglobina o mioglobina y factores simuladores de hematuria como remolacha, rifampicina, porfiria.

- Síndrome nefrítico: caracterizado por la triada de hematuria, edemas e hipertensión arterial. Por inflamación glomerular, se puede encontrar proteinuria en diferentes rangos y oliguria, que requiere diferenciarse del síndrome nefrótico (tabla 4).
- Síndrome nefrótico: se caracteriza por la tetrada de proteinuria mayor de 3.5 gr/día, hipoalbuminemia (<3.5 gr/dl), edemas e hipercolesterolemia, pero además tiene otras implicaciones como complicaciones infecciosas y estado de hipercoagulabilidad. En general se presenta con función renal preservada, pero puede sobreponerse enfermedad renal progresiva con el tiempo. En la mayoría de ocasiones se comporta con patrón de remisión / recaídas que puede llevar

Figura 3. | **Etiología de la hematuria.**

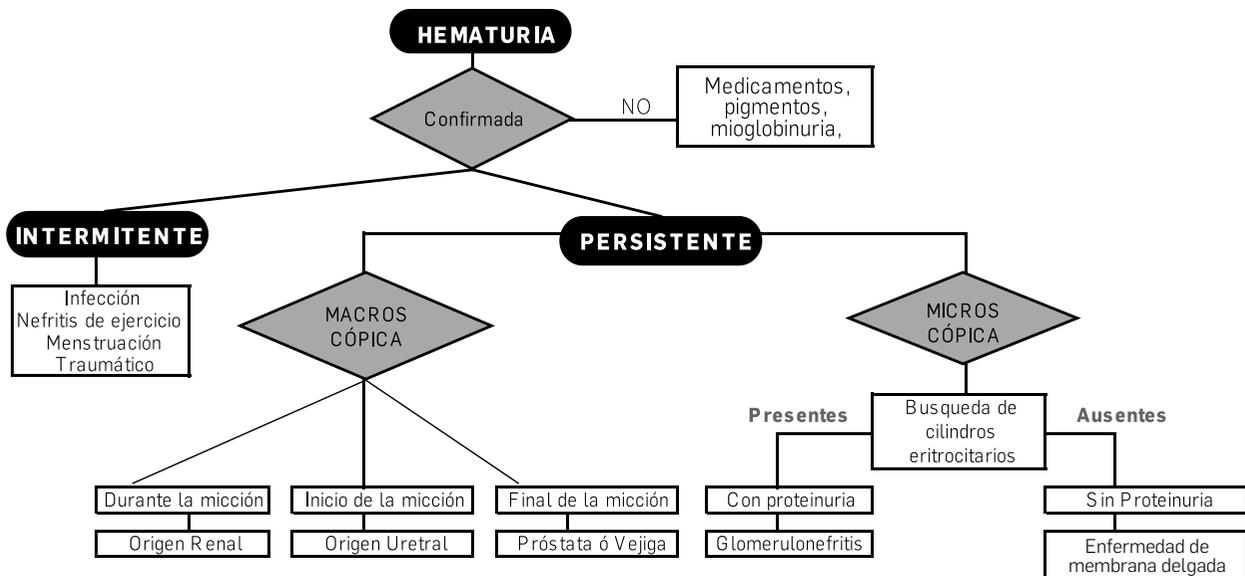


Tabla 4. | **Diferencias entre síndrome nefrítico y síndrome nefrótico.**

	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico
Inicio	Insidioso	Abrupto
Edema	Marcado	Leve
Presión arterial	Normal	Elevada
Presión venosa yugular	Normal / baja	Elevada
Insuficiencia renal	Raro a la presentación	Común a la presentación
Proteinuria	Típicamente mayor 3 gr/d	Variable
Eritrocitos urinarios	Pocos	Abundantes
Cilindros eritrocitarios	Poco probable	Probable
Albúmina sérica	Baja	Normal / levemente reducida

a enfermedad renal crónica, siendo la proteinuria sostenida mayor de 3.5 gr/día el factor de riesgo más importante; otras veces se comporta como auto-limitada o con respuesta completa al tratamiento (enfermedad de cambios mínimos).

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP): es la forma más grave de GMN y debe sospecharse en pacientes con falla renal de rápida instauración (usualmente días), sedimento activo (piuria y hematuria) y creatinina sérica >3 mg/dl. Histológicamente se caracteriza por presentar semilunas que indican proliferación extracapilar y que puede incluir fagocitos mononucleares y células epiteliales glomerulares. Se identifican tres patrones clásicos de la enfermedad: a) enfermedad anti-membrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture), b) asociado a complejos inmunes (LES), y c) pauci-inmunes (vasculitis ANCA+).

Enfoque diagnóstico

Ya que es difícil hacer un diagnóstico definitivo de la enfermedad causante de la glomerulopa-

tía sólo por historia clínica, el clínico se debe ayudar de métodos diagnósticos dependiendo de la etiología sospechada (tabla 5).

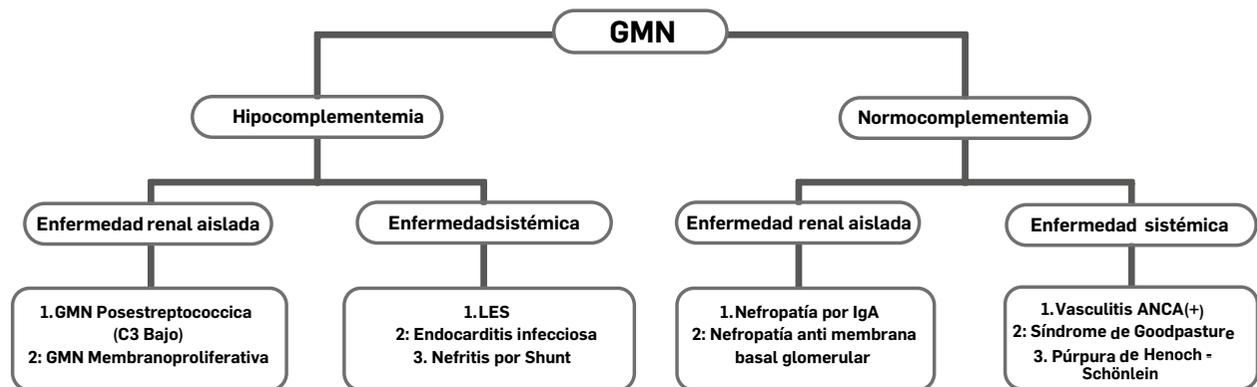
Entre las entidades más reconocidas del síndrome nefrítico se encuentra la GMN postestreptocócica (GMNPE), más frecuente en niños que adultos; ocasionado por la formación de anticuerpos contra el *Streptococo B hemolítico del grupo A* (cepas nefritogénicas 12 y 49) y depósito de complejos inmunes en el riñón que normalmente se manifiesta entre 1-3 semanas luego de un episodio de faringitis o impétigo y es diagnosticada mediante evidencia serológica de infección pasada con anticuerpos antiestreptolisina O (AELOs), Acs antihialuronidasa, anti DNasa y tienen una positividad del 95% luego de faringitis y 85% luego de impétigo. Los cultivos en el momento de la glomerulonefritis tienen bajo rendimiento (infección pasada).

Las pruebas inmunológicas pueden ser útiles para orientar un diagnóstico, es así como el C3 aislado disminuido es sugestivo de GMNPE o GMN membranoproliferativa (GMNMP) tipo 2, y una disminución tanto de C3 como de C4 es sugestivo de enfermedad autoinmune tipo LES o GMN asociada a endocarditis infecciosa (figura 4). Se debe solicitar panel infeccioso completo

Tabla 5. | Ayudas diagnósticas en glomerulonefritis

Enfermedad	Asociación	Pruebas serológicas
GMN postestreptococcica	Faringitis, impétigo	AELOS, Acs antiestreptolisina, C3 ↓
Endocarditis	Soplo cardiaco	Hemocultivos, C3 y C4 ↓
Absceso	---	Hemocultivos, C3, C4 normal o aumentados
Shunt	Hidrocefalia tratada	Hemocultivos, C3 ↓
Nefropatía IgA	Infección respiratoria o gastrointestinal	IgA ↑, C3 y C4 normal
Nefritis lúpica	Otro compromiso de LES	ANAs, AntiDNA, C3 y C4 ↓
Vasculitis ANCA	Compromiso sistémico (pulmón, piel, articulaciones)	ANCA, C3 y C4 normal

Figura 4. | Enfoque etiológico de la glomerulonefritis aguda.



que incluya VIH, VHB, VHC y hemocultivos de ser el caso.

Entre las vasculitis más comúnmente asociadas a nefritis se encuentran la vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein), la poliangeítis microscópica, la crioglobulinemia, la granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg Strauss). Los ANCA son positivos en el 90% de los pacientes con granulomatosis con polian-

geítis, la cual además se asocia a niveles de complemento normal.

La biopsia renal es un método diagnóstico valioso utilizado en diferentes escenarios y con indicaciones específicas, siendo papel decisivo la opinión de un nefrólogo. Quizás la indicación más emergente será la sospecha de GMNRP ya que su diagnóstico y tratamiento temprano definen el pronóstico.

Tratamiento

Generalmente el tratamiento va dirigido a la causa de base, es así como ante una GMNPE se debe iniciar, inclusive sin evidencia de infección activa, penicilina G benzatínica o eritromicina en alérgicos a betalactámicos para disminuir la carga antigénica, y de tratarse de una enfermedad autoinmune tipo LES, vasculitis o Goodpasture, debe iniciarse el tratamiento inmunosupresor oportunamente. Por lo demás se realiza tratamiento de sostenimiento para la presión arterial, dieta con restricción de sal y aporte normal de proteínas.

Agradecimientos:

Al doctor Joaquín Rodelo Ceballos. Médico internista nefrólogo. Profesor de nefrología del programa de medicina interna Universidad de Antioquia por la revisión y sugerencias realizadas a este documento.

Lecturas recomendadas

1. National kidney foundation's primer on kidney diseases. Chapter 16, Glomerular clinicopathologic syndromes: J. Charles Jennette; 2014. 152 p.
2. Comprehensive clinical nephrology. Chapter 15, Introduction to glomerular disease: Clinical presentations: Jürgen Floege; 2015. 184 p.
3. National kidney foundation's primer on kidney diseases. Chapter 5, Hematuria and proteinuria: David Jayne. 2014. 42 p.
4. Goldman-Cecil Medicine. Chapter 121, Glomerular disorders and nephrotic syndromes: Gerald B. Appel. 2016. 783 p.
5. Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: Management of Glomerulonephritis in Adults. Am J Kidney Dis. 2014;63(3):363-377.
6. Hogan J, Mohan Prince, Appel GB. Diagnostic Tests and Treatment Options in Glomerular Disease: 2014 Update. Am J Kidney Dis. 2014;63(4):656-666.

Enfermedad mineral ósea en enfermedad renal crónica

Jaime Andrés Calle Ramírez

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

La función de los riñones no es solo en el filtrado sanguíneo que mantiene el balance de fluidos y electrolitos, sino también la remoción de los desechos, control de presión arterial, estimulación para la hematopoyesis y por último el mantenimiento de la salud ósea por la activación de Vitamina D (VtD).

Los trastornos del metabolismo mineral óseo, se han establecido como un síndrome sistémico que involucra 1. Alteraciones bioquímicas (metabolismo mineral), 2. Esqueléticas (osteodistrofia renal) y 3. Extraesqueléticas (calcificaciones vasculares y en tejidos blandos), y han sido considerados como una de las principales manifestaciones del espectro de enfermedad renal crónica (ERC), exhibiendo las manifestaciones bioquímicas a partir de estadios 4 y 5, con elevación en el fósforo (P) y la hormona paratiroidea (PTH). Las anomalías esqueléticas se establecen específicamente a través de biopsia ósea (osteítis fibrosa quística, osteomalacia, y enfermedad ósea adinámica) y las extraesqueléticas por medio de estudios de imagen, usualmente al visualizar las calcificaciones vasculares.

Así, en la práctica clínica, la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario son las anomalías bioquímicas que predicen la enfermedad mineral ósea renal (EMOR).

Las terapias se basan en reemplazo de la hormona deficiente (25 hidroxí VtD (25 HVtD) y 1,25 dihidroxí VtD (1,25 DHVtD)) y supresión del exceso de hormona (PTH), junto a modulación directa del calcio y fósforo. Se ha propuesto que éstas alteraciones suponen un mayor riesgo en la mortalidad cardiovascular, por tanto la importancia de reconocerlos y tratarlos de manera oportuna.

Fisiopatología

Los niveles de calcio y fósforo se mantienen en límites normales con el deterioro gradual de la función renal, por una gran variedad de mecanismos:

- El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (sus siglas en inglés FGF-23), es la fosfatonina original (hormona que regula la excreción de fosfato), producida por los osteocitos y osteoblastos, y es la representante directa de las conexiones hueso-riñón y hueso-paratiroides. Sus niveles pueden aumentarse después de la injuria leve y progresivamente aumentan durante el curso de la enfermedad renal, causando fosfatúria (que lleva a niveles bajos de fósforo en suero) y disminución de la actividad de alfa 1 hidroxilasa en el riñón (generando niveles bajos de 1,25 DHVtD). Cuando el riñón falla, los niveles de FGF-23 permanecen elevados y llevan a un efecto mal adaptativo que contribuye al riesgo cardiovascular conocido de la ERC. De hecho se ha encontrado un aumento temprano de FGF-23, antes que los cambios en el calcio, fósforo o PTH, reconociéndose como biomarcador inicial de la EMOR.

El FGF-23 requiere la función de un co-receptor unida a la membrana llamado alfa klotho, el cual es altamente expresado en muy pocos tejidos y define los puntos claves de función del FGF-23 como túbulos proximal y distal, glándula paratiroides y el cerebro.

Cuando hay injuria renal, la expresión de klotho está significativamente reducida, resultando en limitación de la producción de FGF-23 y la consecuente hiperfosfatemia.

- La PTH es producida en las células principales de la paratiroides en respuesta a varios estímulos, entre ellos la hipocalcemia (a

través del receptor sensor de calcio: CaR) promoviendo: 1. la liberación de fósforo y calcio del hueso (resorción ósea), 2. incrementando la absorción intestinal de calcio, 3. aumentando la reabsorción renal de calcio en los túbulos distal y colector, y 4. adicionalmente por su acción fosfatúrica, al disminuir la reabsorción tubular de P. A nivel óseo los desórdenes esqueléticos presentes en ERC se dividen en lesiones de alto recambio que se caracterizan por exceso de secreción de PTH y lesiones óseas de bajo recambio típicamente asociada con niveles reducidos o normales de PTH. Los niveles pueden alcanzar típicamente de 5 a 10 veces los valores normales y en estados avanzados entre 20 a 40 veces por encima de valores de referencia.

- La VtD es una prohormona sintetizada en la piel de un precursor que es 7-dehidrocolesterol por la acción de la luz solar. La población de piel oscura sintetiza menos eficientemente la VtD, debido a que la melanina absorbe la luz UV. Inclusive otros factores como la polución, el estilo de vida en interiores, el uso de bloqueadores solares, han incrementado su deficiencia. La VtD se encuentra en bajas cantidades en la comida, pudiéndose aumentar su disposición por medio de comidas fortificadas derivadas de la leche y aceites de pescado o suplementos vitamínicos. Las formulaciones disponibles de VtD incluyen ergocalciferol (D2, origen plantas/hongos), y colecalciferol (D3, origen animal). Aproximadamente 29% de los pacientes con ERC moderada y 17% de las ERC graves, tienen suficiencia en los niveles de vitamina D (25HVtD). La VtD es absorbida a través de segmento proximal del intestino delgado por incorporación dentro de las soluciones micelares de sales biliares. Posteriormente cuando entra a la circulación se une a proteínas que unen VtD y

es llevada al hígado, en donde se hidroxila en el carbono 25 y es convertida a 25HVtD, con un mayor porcentaje circulante de 25HVtD3. Posteriormente en el riñón se hidroxila en el carbono 1 por medio de la alfa 1 hidroxilasa, en cooperación con el magnesio, para la producción de 1,25DHVtD, la cual es la responsable en el mantenimiento del calcio y el fósforo en la sangre y actúa en órganos específicos como intestino, riñón y hueso (principalmente). Cuando hay enfermedad renal los niveles de 1,25DHVtD disminuyen progresivamente con el descenso de la TFG, debido a disminución del calcidiol (25HVtD) a nivel tubular, por la disminución en la llegada al túbulo contorneado proximal, donde se da la síntesis de calcitriol, además de la disminución de la masa renal, con menor disponibilidad de 1 alfa hidroxilasa (que convierte el calcidiol a calcitriol –forma activa–).

Cuando integramos todas estas variables, encontramos que con la disminución de las nefronas (masa renal) el aumento de los niveles de fósforo por disminución en su excreción renal conlleva al aumento de FGF-23 por los osteoci-

tos del hueso, generando un efecto fosfatúrico renal de las nefronas funcionales, tratando de llevar a niveles normales de fósforo, hasta etapas tardías de la enfermedad, y siendo más evidente la hiperfosfatemia en estadio 4 de la ERC. Estos altos niveles de FGF-23 y el P alto contribuyen a la reducción de la producción renal del calcitriol. Todo esto genera disminución de producción de calcitriol por el riñón, lo que lleva a hipocalcemia (por disminución de absorción a nivel intestinal) y a un incremento de la transcripción de PTH. La hiperP está asociada con resistencia de la acción de calcitriol en las glándulas paratiroides, favoreciendo el desarrollo de hiperparatiroidismo y resistencia de la acción de la PTH en el hueso.

Seguimiento

El monitoreo para la EMOR se inicia desde TFG <45ml/min/1.73m² (Estadios 3b a estadio 5) con niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina por lo menos una vez y el seguimiento se realiza dependiendo del estadio (Tabla 1).

Tabla 1. | **Seguimiento de la EMOR según Estadio de TFG. Considerar seguimiento de 25HVtD: basal y los posteriores solo para seguimiento si hay intervención. Para fosfatasa alcalina seguimiento solo depende de nivel alto de PTH.**

Estadio / Laboratorio	E3	E4	E5
Calcio	6 a 12 meses	3 a 6 meses	1 a 3 meses
Fósforo	6 a 12 meses	3 a 6 meses	1 a 3 meses
PTH	Basal	6 a 12 meses	3 a 6 meses
Fosfatasa alcalina		12 meses /depende PTH elevada	12 meses / depende PTH elevada
25HVtD	Basal	Basal y con tratamiento	Basal y con tratamiento

Metas en el manejo

Fósforo: se ha encontrado asociación entre mortalidad y niveles elevados de P, por lo que en los pacientes con TFG <45, las guías KDIGO recomiendan mantener sus niveles en rango de normalidad según el laboratorio de referencia (generalmente menor de 4,5mg/dL).

Los factores que afectan la absorción de P a nivel gastrointestinal incluyen 1,25D_HVtD, contenido de la dieta, biodisponibilidad del P y quelantes de P (naturales o prescritos), los cuales son determinantes en el manejo actual.

Dentro de la dieta, se destaca restricción estricta de P, la cual no debe exceder de 900mg a 1.000 mg día. Un cálculo aproximado de la cantidad de P de la dieta, es multiplicar las proteínas en gramos por 12 a 16, esto daría el aproximado en gramos/día. Para tener en cuenta los lácteos, cárnicos, mariscos y pescados, igualmente las legumbres aportan cantidades de P por gramo de consumo.

Los quelantes de fósforo son medicamentos que se unen al fósforo de la dieta y evitan su absorción. Su indicación se sugiere cuando persiste el P alto a pesar de su restricción en la dieta. No existe un quelante ideal, pero a la hora de elegir, se deben tener en cuenta varias consideraciones. Se tienen dos tipos de quelantes, los que contienen calcio (carbonato de calcio y acetato de calcio) y los que no lo contienen (sevelamer y lantano), ambos tipos son eficientes en disminuir los niveles de P en sangre, algunos estudios sugieren que los quelantes no cálcicos disminuyen mortalidad en pacientes con ERC, pero han surgido varios meta-análisis comparando sus beneficios con inconsistencia entre los estudios. Por tal razón se deben tener en cuenta otras consideraciones antes de elegirlos: el nivel de calcio (para uso de cálcicos en hipo y normocalcemia) y la presencia de calcificación vascular (para uso de no cálcicos).

PTH: no se tiene claridad del nivel óptimo, pero las guías KDIGO sugieren que en paciente en diálisis deberían estar entre 2 a 9 veces el límite normal del laboratorio. Por otra parte las guías KDOQI, establecen puntos de corte dependiendo del estadio:

- E3 (30-59 mL/min): 35-70pg/mL (PTH intacta)
- E4 (15-29 mL/min): 70-110pg/mL
- E5 (<15 mL/min): 150-300pg/mL

Para su manejo (hiperparatiroidismo secundario) se deben normalizar inicialmente los valores de Ca y P a través de cambios dietarios, quelantes de fósforo cálcicos (cuando el calcio sérico está <10 mg/dL), y cuando hay hipercalcemia o calcificaciones vasculares, usar sevelamer o carbonato de lantano. Posteriormente se deben normalizar los niveles de 25H_VtD (calcidiol) a una meta >30 ng/mL. En caso de que el paciente se encuentre con hiperparatiroidismo grave que no responda a tratamiento médico, se sugiere paratiroidectomía en casos de PTH >800-1000 pg/mL (usualmente ya tienen hiperparatiroidismo terciario, que cursa con hipercalcemia) o en presencia de calcifilaxis (previa gammagrafía de paratiroides).

Vitamina D: en los pacientes con ERC es más probable que tengan niveles bajos de VtD por proteinuria, menos actividad por fuera (recibiendo sol) y restricción en la dieta. En estadios 4 y 5 de ERC, se sabe que la terapia con VtD puede disminuir los niveles de PTH (-31.5 pg/mL, 95% IC: -57 a -6,1). Su deficiencia incrementa el riesgo de fracturas y esta asociado con incremento de mortalidad. Dentro de las indicaciones para su reposición según KDIGO es deficiencia demostrada de VtD, hiperparatiroidismo secundario progresivo con calcio normal o bajo y se debe tener en cuenta, si los niveles de PTH están bajos, estaría contraindicado su uso. Dentro de los medicamentos utilizados se destacan las formas activas de VtD (calcitriol, paracalcitol y doxercalciferol). Se conoce que estos medicamentos incrementan los niveles de creatinina sin disminuir la TFG.

Sensibilizadores del receptor de Calcio:

son medicamentos que actúan en los canales sensibles al calcio que existen en células paratiroides, bloquean la producción de PTH sin producir hipercalcemia, ni hiperP. Su indicación sería en hiperparatiroidismo secundario cuando hay contraindicación para utilizar análogos de la VtD, se contraindica en presencia de hipocalcemia. El medicamento que representa esta clase es el cinacalcet.

Tabla 2. | **Metas para el seguimiento en ERC.**

	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
PTH pg/mL	15 a 65	70 a 110	150 a 300
Calcio mg/dL	8,5 a 10	8,5 a 10	8,5 a 10
Fósforo mg/dL	2,5 a 4,5	2,5 a 4,5	3,5 a 5,5
25 HVtD ng/mL	<30	>30	>30

En general la EMOC es una patología común en estadios avanzados de ERC, se debe tener en cuenta diferentes variables a la hora de determinar el manejo óptimo y adicionalmente tener en cuenta las contraindicaciones para uso de ciertos fármacos, principalmente los niveles del calcio, PTH y enfermedad cálcica vascular.

Tratamiento

Como hemos dicho previamente siempre se debe evaluar conjuntamente los niveles de P, Ca, PTH y calcidiol para un abordaje integral.

- Se debe iniciar el abordaje terapéutico normalizando los niveles de P, por medio de dos estrategias, restricción de fósforo en la dieta, como se ha mencionado previamente y con ayuda del nutricionista. Y como segunda medida con quelantes del fósforo. El acetato de calcio se ha visto que tiene igual efectividad que el carbonato de calcio, sin embargo el contenido de Ca del carbonato es mayor que en el acetato (40% frente a 23% respectivamente), con menor incidencia de hipercalcemia con el acetato. Su dosis máxima es de 1.500 mg de calcio elemental al día. El otro grupo de quelantes son los no cálcicos en donde encontramos Clorhidrato de Sevelamer (Renagel®) presentación en comprimidos de 800mg, con niveles séricos de P entre 5,5 a 7,5mg/dl, 1 comprimido cada 8 horas y si el P es >7,5mg/dl 2 comprimidos cada 8 horas. Tener en cuenta que puede generar acidosis metabólica y sus principales efectos adversos son gastrointestinales. Adicionalmente encontramos el carbona-

Tabla 3. | **Dosis de medicamentos usados en manejo de ERC.**

Carbonato de Calcio	Sevelamer	25 OHVtD	Calcitriol	Cinacalcet
3 a 6 gr/día	4,8 a 9,6 gr/día	400 a 2000 U/día	0,25 a 0,5 mcg/día	30 a 180 mg/día (con dosis incrementales cada 2 a 4 semanas por meta de PTH)

to de Lantano (Fosrenol®) sus principales efectos adversos son gastrointestinales, se debe consumir luego de comidas y la dosis recomendada es de tres comprimidos diarios de 750mg. Otro tipo de quelante es el hidróxido de aluminio, reservado para uso en tiempo limitado (3 meses) por el riesgo de intoxicación crónica con trastornos neurológicos, óseos, hematológicos y gastrointestinales.

- El déficit de VtD se considera con niveles de calcidiol (25OH VtD) <15ng/ml e insuficiencia con niveles entre 15 y 30ng/ml. Su reposición se debe realizar inclusive con insuficiencia. Se debe suplementar con 50.000 UI por semana durante 4 a 12 semanas y luego 50.000 UI por mes.
- Si el paciente persiste con niveles altos de PTH a pesar de niveles óptimos de VtD (>30ng/ml) y en manejo con quelantes, se sugiere iniciar tratamiento con metabolitos activos de VtD como el calcitriol en dosis de 0,25 a 0,5 mcg cada 24 a 48 horas, teniendo en cuenta que puede inducir hipercalcemia e hiperfosfatemia,

que se pueden exacerbar con el uso de quelantes de P cálcicos. Otra alternativa sería paracalcitol que viene en cápsulas de 1mcg, se administran 1 a 2 cápsulas día, teniendo en cuenta los efectos adversos gastrointestinales, como náuseas y vómito. Si los niveles de Ca séricos son >10,2 mg/dl o la PTH es <100pg/mL no se debería administrar calcitriol o paracalcitol. Adicionalmente contamos con cinacalcet, que reduce de manera rápida y transitoria de los niveles de PTH y adicional disminución de niveles de calcio. La dosis recomendada para adultos es de 30mg/día, que se debe ajustar cada 2 a 4 semanas, sin superar la dosis máxima de 180mg/día.

Lecturas recomendadas

1. Fraser DS, Simon, Blakeman Tom. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic and Observational Research*. 2016;7: 21-32.
2. Melamed L, Michal, Buttar Singh Rupinder y Coco Maria. CKD-Mineral Bone Disorder in Stage 4 and 5 CKD: What We Know Today? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2016; 23 (july): (262-269).
3. Guías KDIGO (KDIGO 2012 CKD).
4. Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(4): 913.
5. Molony Donald A. Evidence- Based Nephrology: Recognition and Management of Mineral and Bone Disorder of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. Blackwell Publishing Ltd, 2009.
6. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Distinct roles for intrinsic osteocyte abnormalities and systemic factors in regulation of FGF23 and bone mineralization in Hyp mice. *AJP –Endocrinology and Metabolism*. 2007; 293:E1636-E1644.
7. Muntner P, Jones TM, Hyre AD, et al. Association of serum intact parathyroid hormone with lower estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:186-194.
8. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast Growth Factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79:1370-1378.
9. Ureña Torres, Pablo A. Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Vitamin D Metabolism in Normal and Chronic Kidney Disease States. Elsevier, 2016.
10. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Shleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS, Data Brief*. 2011: 1-8.
11. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002; 62 (1):245.
12. Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, Oprisiu R. Sevelamer hydrochloride with or without alfacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(3): 582.
13. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systemic review and meta-analysis observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 5:50-62.

Anemia y enfermedad renal crónica

Lizeth Yamile Urrea Pineda

Residente medicina interna. Universidad de Antioquia

La anemia se define como una disminución de la masa eritrocitaria circulante, en términos generales una concentración de hemoglobina (Hb) en hombres <13 g/dl y mujeres <12g/dl (valores OMS).

Es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC), ocurre en más del 90% de los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal (TRR), siendo la tercera complicación más común en estadios 3 y 5 después de la hipertensión arterial y el hiperparatiroidismo secundario. Se debe tamizar la anemia en ERC con la frecuencia sugerida en la tabla 1.

En la mayor parte de la literatura consultada, la anemia en ERC aparece cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) cae por debajo de 45 ml/min y el 90% de los pacientes con TFG menor a 30 ml/min tendrá anemia. Aunque la relación no es lineal, una aproximación es que por cada 10 ml/min de disminución de la TFG, la Hb cae aproximadamente 1 gramo o el hematocrito un 3%.

Tabla 1. | **Frecuencia de tamización de anemia en pacientes con ERC**

Pacientes con ERC SIN anemia
● Cada año en ERC estadio 3
● Cada 6 meses en pacientes con ERC-3-5
● Cada 3 meses en pacientes con ERC-5
Pacientes con ERC CON anemia que no estén en tratamiento con EPO
● Cada año en ERC estadio 3
● Cada 6 meses en pacientes con ERC-3-5
● Cada 3 meses en pacientes con ERC-5

EPO: eritropoyetina

Fisiopatología

Hay varios mecanismos por los que aparece anemia en pacientes con ERC. Típicamente se ha atribuido a la disminución en la producción de la eritropoyetina (EPO) que acompaña a la caída de la TFG. En casos de anemia, la disminución del transporte de oxígeno causa hipoxia tisular que lleva a la activación del factor de hipoxia tisular (HIF) que a su vez estimula la producción de EPO, principal hormona reguladora de la eritropoyesis medular. Esta respuesta está deteriorada en la enfermedad renal crónica por la disminución de la masa renal funcional.

Se sabe que hay otros factores que contribuyen en mayor o menor medida: una respuesta alterada a la EPO (hiperparatiroidismo, medicamentos, etc.), deficiencia de ácido fólico o deficiencia de vitamina B 12, disminución de la producción eritrocitaria y la vida media corta de los eritrocitos circulantes.

La inflamación crónica persistente (aumento de TNF alfa e interleucina 6 circulantes) en pacientes con ERC aumenta la producción de hepcidina desde el hígado cuya función es limitar la absorción de hierro por inhibición de la ferroportina (transportador de hierro a nivel del enterocito), además de bloquear la salida del mismo desde el sistema reticuloendotelial lo que conduce a una pobre biodisponibilidad del hierro para la eritropoyesis. Por esta razón los pacientes con ERC pueden tener deficiencia funcional de hierro (niveles aparentemente normales de hierro).

¿Cómo podemos enfocar estos pacientes?

1. Identificamos la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.
2. Descartamos causas nutricionales (vitamina B12, ácido fólico, hierro) y tratamos según el déficit.
3. Definimos el inicio de análogos de eritropoyetina dependiendo del nivel de Hb.
4. Establecemos metas de tratamiento, hacemos seguimiento y ajustes.
5. Definimos la posibilidad de resistencia a la EPO y siempre estar atentos a la posibilidad de otras causas secundarias.

¿Qué buscamos en un paciente con anemia y ERC?

Pacientes con ERC (TFG < 60) y Hb < 11 o síntomas compatibles con disminución de la masa eritrocitaria (NICE 2015) definen la anemia de la ERC. Es claro que no todo valor bajo de Hb en enfermedad renal crónica amerita inicio de EPO dado que hay varios factores a tener en cuenta antes de iniciar estimulantes de la eritropoyesis (ESAs), siempre atendiendo a los factores que nos hagan sospechar etiologías alternativas. (Ver tabla 2)

Tabla 2. | **Causas alternativas de anemia en pacientes con ERC**

Sospechar causas alternativas de anemia en ERC
1. Anemia «desproporcionada» para el estadio de ERC.
2. Leucopenia o trombocitopenia.
3. Deficiencia de hierro comprobada.
4. Caída acelerada de la hemoglobina
5. No respuesta a los ESAs
6. Requerimientos aumentados de hierro

La evaluación inicial incluye índices eritrocitarios, reticulocitos y perfil de hierro (incluyendo ferritina y porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) que SIEMPRE se deben evaluar juntos), niveles de vitamina B12 y ácido fólico. La anemia de la enfermedad renal crónica típicamente es normocítica normocrómica.

Caso 1:

Paciente mujer 48 años, ERC E4-A3 por nefropatía membranosa, llega a consultar con los siguientes paraclínicos: Hb: 8 volumen corpuscular medio (VCM): 84 Ferritina: 50 TSAT: 15%

Diagnóstico de ferropenia en pacientes con ERC:

La anemia ferropénica es muy común en ERC y está presente en todos los pacientes en hemodiálisis donde se estiman pérdidas aproximadas de 1- 3 gramos de hierro por año relacionadas con la pérdida en el circuito de diálisis y el uso de estimulantes de la eritropoyesis (aumentan la utilización de hierro).

Las guías NICE recomiendan como marcadores ideales el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos y la concentración de hemoglobina eritrocitaria, que para diagnóstico de ferropenia se consideran positivos valores mayores al 6% y menor a 29 pg/dl respectivamente (ver tabla 3). Estos parámetros se pueden obtener con hemogramas automatizados tipo VI que no están disponibles de forma rutinaria en nuestro medio, por lo tanto la siguiente aproximación recomendada es la combinación de la saturación de transferrina (menos de 20%) y la ferritina sérica (menos de 100 mg/ml en E2-5 y menos de 200mg/ml en E5 en hemodiálisis) como criterios diagnósticos de ferropenia (estos indicadores son parámetros de mayor acceso y su uso combinado tiene sensibilidad y especificidad aceptable para evaluar el metabolismo del hierro en ERC).

Tabla 3. | **Deficiencia de hierro en pacientes con ERC**

Deficiencia de hierro	
ERC no diálisis	Ferritina menor de 100 y saturación de transferrina menor a 20
ERC en diálisis	Ferritina menor de 200 y saturación de transferrina menor a 20
Deficiencia funcional	Ferritina mayor a 100 y saturación de transferrina menor a 20

¿Cómo se trata la anemia por deficiencia de hierro en ERC?

En general se ofrece hierro venoso en pacientes con ERC en diálisis o que vienen recibiendo EPO. Los pacientes con ERC tienen varias limitaciones con la absorción de hierro oral y su biodisponibilidad para la eritropoyesis, las principales dificultades en estos pacientes son:

1. Estado inflamatorio crónico que condiciona una regulación negativa de la absorción de hierro (mecanismo mediado por hepcidina)
2. La intolerancia gástrica del hierro oral y la polifarmacia que tienen un impacto negativo en la adherencia.
3. La reposición oral requiere tiempos más prolongados de administración (meses), lo que a su vez impacta la adherencia.

Sin embargo, el hierro venoso es más costoso, requiere centro asistencial para administración y no está exento de riesgos, por lo tanto en pacientes que no están en hemodiálisis y que no reciben de forma concomitante EPO se debería ofrecer en primera instancia hierro oral. (Ver tabla 4).

Tabla 4. | **Presentaciones y dosis de hierro oral**

Hierro Oral			
Características	Sulfato ferroso (20%)	Gluconato ferroso (12%)	Fumarato ferroso (33%)
Presentación	Tab 100, 200 y 300 mg	Tab 240 mg	Tab 150 y 325 mg
Dosis	4 – 6 mg/kg de hierro elemental	4 – 6 mg/kg de hierro elemental	150 – 200 mg de hierro elemental
Hierro elemental	1 Tab: 65 mg	1 Tab: 28 – 36 mg	1 Tab: 106 mg

Tabla 5. | Preparaciones de hierro para uso intravenoso

	Estándar	Máxima dosis por cada infusión
Gluconato férrico (Ferlecit)	125 mg/10 – 60 min	250 mg/60 min
Hierro sucrosa (Venofer)	100 – 400 mg/2 – 90 min	300 mg/2 hr
Hierro carboximaltosa (Ferinject)	750 – 1000 mg/15 – 30 min	750 – 1000 mg/15 – 30 min
Hierro dextran de bajo peso molecular	100 mg/2 min	1000 mg/1 – 4 hr

El hierro venoso tiene como ventajas el menor tiempo de administración, mejor tolerancia gastrointestinal y mayor absorción, sin embargo es más costoso que el hierro oral. La mayoría de pacientes pudiera requerir dosis de 500-1000 mg de hierro para adultos (dosis única o dividida), pero se puede calcular a partir de fórmula de Ganzoni. (Ver tabla 5)

Hierro a infundir: $\text{Peso (kg)} \times 2.4 \times (\text{Hb ideal} - \text{Hb paciente}) + 500$ a 1000 mg (reserva)

Una consideración muy importante es que la EPO no se debe usar en pacientes con deficiencia absoluta de hierro sin antes haber manejado la ferropenia.

En estudios de eficacia no hay diferencias con la administración venosa contra la administración oral, con excepción del tiempo necesario para llenar los depósitos (mayor con el hierro oral).

¿Cuáles son las metas de tratamiento en anemia ferropénica y ERC?

Tabla 6. | Metas de tratamiento NICE 2015

- Ferritina >100-500 en ERC sin diálisis y hasta 800 en diálisis y Saturación de transferrina >20% y < 50%
- Concentración de hemoglobina reticulocitaria >29
- Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos <6%

No se debe reponer hierro a pacientes que tengan concentraciones de ferritina mayores de 800 independiente de los valores de hemoglobina, porque por encima de ese nivel aparece la sobrecarga de hierro y depósito en sistema reticuloendotelial que se asocia a su vez con aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular e infecciones.

Mensajes con el caso 1

1. Tiene ferritina y TSAT baja, por lo tanto, tiene diagnóstico de anemia ferropénica
2. Merece inicio de hierro que puede ser administrado por vía oral. La absorción del hierro oral se optimiza dando dosis altas 3 veces por semana, 1 sola vez al día, mínimo 30 minutos antes o después de las comidas.
3. Idealmente se debe reponer el hierro previo a el uso de EPO, bajo ciertas condiciones pudieran usarse de forma concomitante.

Caso 2.

Paciente de 60 años masculino, antecedente de falla cardiaca isquémica con fracción de eyección (FEVI) 25%, NYHA C, clase funcional III-IV. Medicamentos para falla con buena dosis y adherencia, trae paraclínicos Hb: 9 HTO: 27 ferritina: 115 TSAT: 18 Cr: 1.8 CKD-EPI: 45ml/min E3A, EDS y colonoscopia sin evidencia de sangrado.

¿Tratar la anemia mejora los desenlaces cardiovasculares?

La anemia se relaciona con alteración hemodinámica, disregulación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que conduce a hipertrofia ventricular izquierda con impacto negativo en los desenlaces cardiovasculares, principalmente mortalidad de origen cardiovascular. La coincidencia de anemia y ERC aumenta el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca y muerte por todas las causas. Varios ensayos clínicos han estudiado el tratamiento de la ferropenia (con o sin anemia) en pacientes con falla cardíaca con FEVI menor de 35% con o sin ERC, demostrando que el tratamiento con hierro venoso (no hay estudios con hierro oral) mejora la clase funcional, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, sin necesidad de uso de estimulantes de la eritropoyesis. Los pacientes con ERC (TFG menor a 60 ml/min) son los que más se benefician de reposición de hierro venoso cuando hay diagnóstico de ferropenia.

Mensajes con el caso 2

1. No tiene criterios para ferropenia absoluta pero si para deficiencia funcional de hierro
2. Se puede intentar prueba con hierro oral o parenteral por tres meses antes de definir inicio de EPO.
3. Si continúa con Hb menor de 10 mg/dl, se puede iniciar EPO
4. El manejo de la ferropenia en pacientes con falla cardíaca puede mejorar la clase funcional y la capacidad de ejercicio, en pacientes en quienes aun teniendo manejo óptimo para la falla cardíaca, no logran adecuado control sintomático.

CASO 3.

Hombre de 60 años con nefropatía diabética, ERC E3b- A3: trae paraclínicos:

Hb: 9 VCM: 90 Ferritina: 400 TSAT: 38% , Vitamina B12: 450

¿Cuál es la meta de hemoglobina en pacientes con ERC?

Las metas recomendadas de hemoglobina son en promedio hemoglobina entre 10-12 g/dl (NICE 2015) en pacientes con ERC no diálisis y entre 10-11g/dl en pacientes en diálisis. La idea es mejorar los síntomas y la calidad de vida así como disminuir efectos perjudiciales derivados de la anemia.

¿Cuándo iniciamos un análogo de la EPO?

Los estimulantes de la eritropoyesis se usaron inicialmente con el objetivo de prevenir los requerimientos transfusionales en ERC. Algunos ensayos clínicos han mostrado otros beneficios relacionados con mejoría en la calidad de vida, de la función neurocognitiva, regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y menos hospitalizaciones.

Se sugiere no iniciar estimulantes de la eritropoyesis para un paciente con hemoglobina mayor a 10g/dl. Si está por debajo de 10 g/dl SIEMPRE evaluar variables de interés que nos obliguen a descartar causas secundarias. Si hay causas secundarias ya corregidas y no se ha alcanzado nivel meta de Hb, se puede considerar uso de EPO u otro estimulante. Se pueden iniciar los análogos de EPO una vez se complete la reposición de hierro (para aquellos con deficiencia absoluta o funcional), que tengan ferritina mayor a 100 y Hb persista por debajo de 10.

El primer derivado de uso clínico fue la EPO alfa. Los derivados posteriores son variaciones del compuesto inicial por variación del número y localización de las cadenas de ácido siálico sobre la molécula original. Esto permite cambios en la vida media de las eritropoyetinas, así como otras características farmacocinéticas de menor importancia. La tabla 6 resume las características principales de estos agentes farmacológicos.

Tabla 7. | **Análogos de la EPO, dosis y administración recomendada**

EPO alfa	Presentación de 1000 UI, 2000 UI, 4000 UI
EPO beta	Dosis: 20 a 50U/kg subcutáneo. En pacientes en hemodiálisis: administración 2- 3 veces /semana En pacientes que no están en diálisis: administración cada 1- 2 semanas
Darbopoetina alfa	0.45mcg/kg 1 vez por semana SC o IV o 0.75mcg/kg cada dos semanas En pacientes en hemodiálisis: administración cada semana En pacientes que no están en diálisis: administración cada 2- 4 semanas
CERA	0.6 - 1.2mcg/kg En pacientes en hemodiálisis: administración cada 4 semanas En pacientes que no están en diálisis: administración cada 2- 4 semanas

No hay diferencias teóricas entre las eritropoyetinas recombinantes y la darbopoetina o el CERA en términos de seguridad y eficacia. La darbopoetina y el CERA tiene más residuos de ácido siálico en la molécula lo que permite una vida media más larga y mayor intervalo de administración. Teóricamente, consigue metas más rápidas de hemoglobina y un menor tiempo fuera de metas de tratamiento (pero sin otros desenlaces duros de superioridad con respecto a las EPO convencionales hasta ahora demostrados). En nuestro medio la eritropoyetina de mas fácil acceso es la EPO alfa.

La respuesta se evalúa mensualmente con la Hb. Se espera aumento de 1-2 g/dl por mes y se ajusta aproximadamente un 25% la dosis semanal para alcanzar metas de Hb 11- 11.5 g/dl de hb. Se debe suspender con niveles de Hb por encima de 13 g/dl en presencia de estimulantes de la eritropoyesis, porque por encima de este nivel se sabe que aumentan los desenlaces adversos y la mortalidad cardiovascular. Siempre se debe tratar de mantener los niveles de ferritina y TSAT en metas. Se deben reevaluar causas secundarias en caso de resistencia o refractariedad al tratamiento con EPO. En la tabla 6 se resumen las causas más importantes a considerar en estos casos.

Se debe sospechar resistencia a la EPO cuando requiera dosis mayores a 300U/kg/semana de EPO alfa o b subcutánea.

Mensajes con el caso 3

Por el nivel de Hb, acorde con el estadio de la ERC este paciente pudiera ser candidato a iniciar EPO. Ejemplo: EPO alfa 2000 unidades SC días lunes, miércoles y viernes.

Tabla 8. | **Causas de pobre respuesta al tratamiento**

1. Deficiencia de hierro
2. Infección
3. Inflamación
4. Subdiálisis
5. Sangrado
6. Hiperparatiroidismo
7. Toxicidad por AL
8. Deficiencia de folato o vitamina B12
9. Síndrome mielodisplásico o desordenes de la médula ósea
10. Inhibidores de la conversión de angiotensina

Lecturas Recomendadas

1. Koury, M, Haase, V. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11(7) 394-410.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anemia Guidelines. 2015 [acceso 10 de enero 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8>
3. Nakhoul G, Simon J. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. *Cleve Clin J Med.* 2017; 83(8). 613-324.
4. Moretti D, Goede J, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2016; 126(17). 1981-1989.
5. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be. *Nephron.* 2015; 131(3). 202-209.
6. Tanaka S, Tanaka T. How to Supplement Iron in Patients with Renal Anemia. *Nephron.* 2015; 131(2). 138-144.
7. Macdougall I, Eckardt K. Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Floege J, Johnson R, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010 p. 967-974.

Enfoque de la hipertensión portal

Marco Antonio Luján Ramos

Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia

Marco Antonio Luján Agámez

Médico Internista. Universidad de Cartagena

Introducción

La hipertensión portal es un síndrome que se caracteriza por incremento del gradiente venoso hepático (HVP) mayor de 5 mmHg. Se llama hipertensión portal clínicamente significativa (CSHP) cuando la presión es mayor de 10 mmHg. Es producida por obstrucción al flujo sanguíneo de la porta; una vez ésta se produce, se establecen mecanismos de escapes tardíos como la vasodilatación esplácnica y el aumento del gasto cardíaco. La causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis hepática, la cual explica aproximadamente el 90% de los casos.

Fisiopatología

Lo primero que ocurre en la hipertensión portal es el aumento de la resistencia vascular intrahepática, el cual está dado principalmente por fibrosis, cambios de la arquitectura y vasoconstricción intrahepática. Más tarde hay formación de colaterales y acentuación del flujo esplácnico, creando una especie de círculo de no retorno, ya que exacerban el proceso patológico. Hoy en día se sabe que el incremento en la resistencia hepática no sólo se debe a cambios estructurales sino a funcionales, los cuales explican el 30 al 40% de la resistencia.

Por ser la causa cirrótica la más frecuente, se mencionarán a continuación los datos fisiopatológicos más relevantes que ocurren en la progresión de la enfermedad.

Disfunción endotelial. Las células endoteliales de los sinusoides hepáticos son las primeras líneas de defensa, protegiendo al hígado de diferentes toxas. Éstas tienen que ver con el tono vascular, la inmunidad, el crecimiento del hepatocito, angiogénesis y remodelación sinusoidal, por lo tanto, su disfunción contribuye a la inflamación, fibrogénesis, alteración de la regeneración hepática y vasoconstricción.

Disminución de los vasodilatadores. El óxido Nítrico (NO) funge como el vasodilatador endógeno más poderoso conocido, pero en los pacientes cirróticos, se encuentra disminuido a nivel intrahepático. Una de las explicaciones expuestas es la inhibición del óxido nítrico sintasa endotelial, producida por la caveolina 1, la cual se aumenta en la cirrosis. La otra explicación es el estrés oxidativo que sufre el hígado en la

defensa de virus, bacterias, fármacos, etc.; esto lleva a la utilización del NO para formar peroxinitrito (ONOO-).

Incremento de los vasoconstrictores. La acción de la ciclooxygenasa 1 incrementa la producción de Tromboxano A2 (TXA2). Hay también aumento de los niveles de Endotelina.

Activación de las células estrelladas (CE). Las CE y los pericitos residen entre la membrana de los hepatocitos y los sinusoides hepáticos, cuando son activadas se transforman en miofibroblastos, éstos comienzan a expresar genes pro inflamatorios y fibrogénicos. Las CE son contráctiles por naturaleza, por consiguiente, una vez envuelven los vasos nuevos, incrementan la resistencia de los mismos. Además producen factores angiogénicos como la angiopoyetina y el factor de crecimiento del endotelio vascular. Los vasos neo formados crecen en una forma desordenada, empeorando la resistencia a través de los mismos.

Circulación extrahepática

El flujo sanguíneo hepático se mantiene por la vena porta en un 75% y la arteria hepática en un 25%. Normalmente, el 100% del flujo portal se puede recuperar en las venas hepáticas, pero este no es el caso de la cirrosis donde se obtiene sólo el 13% mientras que el resto entra en la circulación sistémica a través de las colaterales. Los vasos colaterales los podemos agrupar de esta forma:

- Grupo I, en donde el epitelio protector se une al epitelio de la absorción como el cardias del estómago. La vena gástrica izquierda, la gástrica posterior y las venas cortas gástricas se anastomosan con la intercostal, diafragma esofágica y la ácigos menor del sistema cava. En el sistema hemorroidal, la

hemorroidal superior se anastomosa con la media e inferior tributarias de la cava.

- Grupo II, en el ligamento falciforme a través de las venas paraumbilicales.
- Grupo III, el flujo corre del hígado hacia el diafragma en donde los órganos abdominales están en contacto con los tejidos retroperitoneales, en el ligamento esplenorrenal y venas lumbares.
- Grupo IV, a través de la vena renal izquierda, de una forma directa por la vena esplénica, o por medio de la vena pancreática, adrenal izquierda o venas gástricas.

El efecto del aumento de la presión portal se detecta inicialmente en el lecho de la microcirculación intestinal, y posteriormente en la circulación esplácnica. Para contrarrestar la resistencia al flujo sanguíneo ofrecido, se liberan moléculas derivadas del endotelio y el músculo liso arterial, pero a la larga contribuirán más a empeorar la situación, ya que la presión de la porta se incrementa.

Dentro de las sustancias vasodilatadoras las más importantes son el NO, el factor relajante del endotelio, la prostaciclina, las moléculas endocannabinoides y la bradiquinina; también está en investigación si en los humanos hay un decremento local por denervación de las catecolaminas.

Diagnóstico de la hipertensión portal

En la hipertensión portal se producen cambios importantes en la hemodinámica del sistema porta, los cuales se pueden medir aprovechando las leyes de Ohm y de Poiseuille de la hidrodinámica. La técnica empleada es medir el gradiente de presión venoso hepático (HVPG), el cual se calcula substrayendo la presión venosa hepática libre (FHVP, que refleja la presión intraabdominal) de la presión venosa de encla-

vamiento hepático (WHVP, la cual refleja la presión venosa portal); éstos valores se obtienen a través del cateterismo de la vena hepática. Existe hipertensión portal si el HVPG es ≥ 6 mmHg. Esta medición detecta pacientes aún sin manifestaciones clínicas, ni estigmas de hepatopatía crónica, muchas veces detectando casos con biopsias hepáticas no concluyentes. Además, es útil en los casos difíciles de hipertensión portal no cirrótica, donde hay valores orientadores, excluyendo con los mismos muchas etiologías; en otras palabras, es una herramienta clave en el diagnóstico diferencial de la hipertensión portal.

Hipertensión portal cirrótica

Al enfrentarse a un enfermo con historia clínica orientadora, hallazgos al examen físico de estigmas de hepatopatía crónica y signos de descompensación de la misma, el diagnóstico se puede realizar sin demasiados estudios adicionales. Las intervenciones estarían encaminadas a tratar de menguar su evolución natural con base en las recomendaciones de las guías. La evolución de la cirrosis puede avanzar de una forma silente hasta hacerse CSHP. Pudiésemos decir que a partir de ese punto comienza a expresarse clínicamente con várices esofágicas, ascitis, encefalopatía y/o complicaciones cardiopulmonares.

Según el VI congreso de Baveno, la cirrosis es un diagnóstico histológico definido por la presencia de nódulos regenerativos de tejido fibroso que conducen a la alteración y distorsión de la angio-arquitectura hepática. La biopsia tiene sus limitaciones: es invasiva, puede reportar muestra insuficiente o puede que el espécimen no revele los cambios en el sector biopsiado; aunque tiene papel en el pronóstico y la estratificación. Por lo anterior, las recomendaciones recientes realzan el papel preponderante de la hemodinamia hepática, con medición del HVPG. Hoy por hoy, esta medida determina en que esta-

do está la cirrosis, permite orientar el manejo y, por consiguiente, disminuir la mortalidad de los pacientes. Con base en ella surgen términos: a- hipertensión portal subclínica (HVPG mayor de 5 mmHg, pero menor de 10), b- CSPH la que tiene HVPG mayor o igual a 10 mmHg, pacientes sin síntomas, c- pacientes con várices compensados HVPG mayor de 12 mmHg, d- pacientes descompensados.

A continuación, se mencionarán los principales métodos no invasivos para el diagnóstico de la cirrosis.

Elastografía de transición (ET): es un método no invasivo para medir la rigidez hepática (LSD) y de pronóstico para fibrosis y cirrosis. Su aceptación ha sido muy buena en las últimas guías dada su facilidad, rapidez, costo efectividad y sus resultados con alto valor predictivo positivo y negativo. Se utiliza como marca registrada el Fibroscan. La ET es apta para desenmascarar enfermedad hepática crónica avanzada (cACLD), éste es un término acogido en Baveno VI, el cual abarca el criterio de fibrosis avanzada y pacientes con cirrosis compensada en sus etapas iniciales, aún sin sospecha de la misma. Su importancia radica en que selecciona pacientes para estudios clínicos y terapéuticos; de acuerdo a sus valores podemos inferir cuando deja de ser fibrosis para convertirse en cirrosis. A pesar de su importancia, no predice numéricamente el valor de la HVPG y no es aconsejable para monitorear los cambios de la misma, sólo quizás en las primeras etapas cuando aún es fibrosis. Los valores de su medición se expresan en kilopascal (kPa); valores menores de 10 kPa tienen alto valor predictivo negativo para cirrosis, valores mayores de 15, tienen alto valor predictivo positivo para cirrosis; entre 10 y 15, debe cumplir otro protocolo.

La LSM (rigidez hepática medida) es un gran predictor de CSHP (96%), en este caso el valor es mayor o igual a 25 kPa. Si el valor de la LSM es

menor de 25 y el recuento de plaquetas es mayor de 100.000 /mm, en teoría se podría obviar la endoscopia digestiva en un 40 a 45%, pero si el recuento plaquetas es menor de este valor, estaría en una zona gris y ameritaría evaluación hemodinámica y por supuesto endoscopia de vías digestivas altas. Cuando la medida de la LSM es menor de 21 kPa, el valor predictivo negativo es del 100% para tener complicaciones de la hipertensión portal y en este caso se correlaciona con una HVPG menor de 10 mmHg.

En los pacientes con hepatitis por virus B o C, hay buena correlación con hepatocarcinoma cuando se encuentra una LSM mayor de 42 kPa, asociado al incremento de la ALT y de la alfafetoproteína.

Marcadores sustitutos séricos: se han estudiado mejor en la hepatitis C, entre ellos el índice de AST – plaquetas APRI, el Fibrotest y otros, ellos tienen sus limitaciones en la evaluación de los cambios dinámicos de la fibrosis y de la hipertensión portal.

Ultrasonografía: permite la evaluación cualitativa del parénquima hepático y los tejidos vecinos. El signo más sensible de la hipertensión portal es la esplenomegalia, siendo ésta además marcador sensible de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada; también es un predictor independiente de várices esofágicas. El marcador más importante de cirrosis son los nódulos en la superficie hepática. Hay otros datos orientadores cuando se hace *Doppler*, como el diámetro de la porta mayor de 13 mm o la velocidad promedio del flujo portal menor de 12 cm/seg. Una medida importante en la cirrosis establecida es la relación del lóbulo caudado sobre el derecho mayor de 0.6 (sensibilidad del 84% y especificidad del 100%).

Tomografía computarizada: son conocidas las ventajas sobre la ecografía por mejor vi-

sualización anatómica, mejor técnica para el diagnóstico diferencial, caracteriza mejor los nódulos y la circulación colateral, sobre todo cuando se hace medio de contraste con las tres fases vasculares. El problema mayor es la irradiación y las probables complicaciones del medio de contraste.

Hipertensión portal no cirrótica (HPNC)

Como su nombre lo indica, es la hipertensión portal que se desarrolla en ausencia de cirrosis. A diferencia de la cirrótica, la función hepática está conservada, con aparición menos frecuente de ascitis y encefalopatía hepática. La causa más frecuente a nivel mundial es la esquistosomiasis. La HPNC puede aparecer por problemas en la circulación hepática a diferentes niveles, por ello se clasifica en extrahepática (prehepática y posthepática) e intrahepática (presinusoidal, intrasinusoidal y postsinusoidal). La hemodinamia hepática nos ayuda en la clasificación de la misma.

Extrahepática prehepática: afecta el eje esplenoportal previo al hígado. Las causas más frecuentes son: la trombosis esplénica, trombosis portal, compresión tumoral, fístulas arteriovenosas esplácnicas o esplenomegalia de origen tumoral (p.ej. linfoma). El diagnóstico se hace por ecografía *Doppler*; el estudio hemodinámico muestra que el HVPG es normal.

Extrahepática posthepática: puede ser por obstrucción de la vena cava inferior o de las suprahepáticas (síndrome de *Budd-Chiari*). La hemodinamia muestra que la HVPG es normal, con aumento de la FHVP y la WHVP.

Intrahepática presinusoidal: hay varias patologías para tener en cuenta, dentro de las cuales se encuentran la esquistosomiasis (catalogada como la más frecuente a nivel mundial), cirrosis biliar primaria en sus etapas iniciales, la colangitis

esclerosante y fibrosis hepática congénita. Cabe reseñar dentro de este grupo la trombosis portal intrahepática ocasionada por patologías neoplásicas hematológicas como los linfomas, las leucemias y las idiopáticas. La hemodinamia en estos casos es normal en sus tres medidas básicas.

Intrahepática sinusoidal: en este grupo podemos mencionar la fibrosis del espacio de *Disse*; causas metabólicas (esteatosis hepática no alcohólica); inflamatorias como las hepatitis virales; inducida por fármacos, para mencionar, la amiodarona, metotrexato y el alcohol. Otras etiologías para tener en cuenta son la amiloidosis y enfermedades infiltrativas en general. El patrón hemodinámico es semejante al de la cirrosis hepática: HVPG alta, WHVP alta y FHVP normal.

Intrahepática postsinusoidal: en este grupo se encuentra el síndrome de *Budd-Chiari*, el veno-oclusivo, fleboesclerosis de las venas hepáticas (radioterapia, alcohol, hipervitaminosis A), neoplasias malignas vasculares, flebitis granulomatosas (sarcoidosis, *Mycobacterium avium*). La hemodinamia es semejante a la anterior, o sea, HVPG alta, WHVP alta y FHVP normal.

Enfoque terapéutico

Está encaminado hacia la patología de base sea HPNC o cirrótica. En general la terapia está dirigida a disminuir el HVPG, pero éste se alcanzará actuando en diferentes frentes de acción: 1. Disminuyendo la lesión hepática en actividad; 2. Deteniendo o revirtiendo la fibrogénesis, la angiogénesis patológica y la distorsión anatómica; 3. Modulando la disfunción endotelial hepática la cual contrarresta el componente dinámico del tono hepático vascular aumentado, 4. Contrabalanceando el efecto vasodilatador esplácnico y sistémico. Ningún fármaco actual tiene la capacidad de actuar en todos los

frentes mencionados, por lo tanto, la estrategia es combinarlos.

Hay medicamentos que están en fase de experimentación con diferentes mecanismos de acción: moduladores del estrés oxidativo, moduladores del NO, factores antiangiogénicos, factores antifibróticos, sustancias antagonistas de vasoactivos, moduladores del TXA₂, antiendotelinas.

Es importante reseñar que el manejo de la cirrosis en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B/C con antivirales y la hepatopatía alcohólica ha cambiado el concepto de irreversibilidad de la misma. Otras patologías en las que se ha demostrado algún grado de reversibilidad son la hepatitis autoinmune y la enfermedad de *Wilson*.

El enfoque farmacológico del manejo de la hipertensión portal va encaminado hacia la patología de base. Lo que se debe tener en mente es evitar que la CSHP entre en una fase descompensada. Tener claro con base en la HVPG y la endoscopia de vía digestiva superior, en que momento utilizar profilácticos para evitar sangrado por ruptura de várices y otras pautas si hay sangrado activo. Las demás complicaciones de la cirrosis deben manejarse con base en las recomendaciones de expertos.

Beta bloqueadores no selectivos: Las guías de la Asociación Europea para el Estudio de la enfermedad Hepática (EASL), recomienda el uso de beta bloqueadores no selectivos tales como el propranolol, el nadolol, con o sin mononitrato de isosorbide, para prevenir sangrado variceal. El mecanismo de acción por el bloqueo B1 y por vasoconstricción del lecho esplácnico (acción B2); sólo el 40% de los pacientes alcanzan niveles terapéuticos.

Las terapias con los fármacos anotados deben ser cuidadosamente monitoreados o suspendidos en pacientes con ascitis refractaria, hiponatremia menor de 130 meq/L, hipotensión (TA sistólica menor de 90), sobre todo con una PAM menor de 83; lesión renal activa por sepsis o fármacos. Dentro de los beta bloqueadores, hay estudios que soportan el uso del carvedilol (el cual tiene efecto anti alfa 1) en dosis de 6,25 mg hasta 12,5 mg para profilaxis del sangrado variceal, donde ha demostrado ser más eficaz que los otros tratamientos (mejora la hemodinámica entre el 55% y 75%) con la desventaja de producir mayor grado de hipotensión arterial sistémica; también incrementa el NO intrahepático, disminuyendo por ende la vasoconstricción a ese nivel. Hasta el momento no hay estudios que permitan recomendarlo en profilaxis secundaria o en cirrosis descompensada.

Sangrado variceal: La terlipresina, análogo de la vasopresina, se utiliza para el tratamiento del sangrado variceal y el síndrome hepatorenal tipo 1. El fármaco actúa sobre los receptores V1 del músculo liso vascular, produciendo vasoconstricción esplácnica y aumentando la presión arterial sistémica con la caída del gasto cardíaco, su acción dura de 4 a 6 horas. La dosis es 1-2 mg cada 4-6 horas de acuerdo a la gravedad y control del sangrado, administrándose por un total de 3-5 días.

El manejo invasivo del sangrado variceal, lo mismo que las otras complicaciones inherentes a la hipertensión portal, como la ascitis, la encefalopatía hepática, los trastornos de coagulación, el síndrome hepatorenal y otros pormenores están descrito por los expertos en el consenso de Baveno VI.

Figura 1. | **Evolución natural de la hipertensión portal en paciente cirrótico**

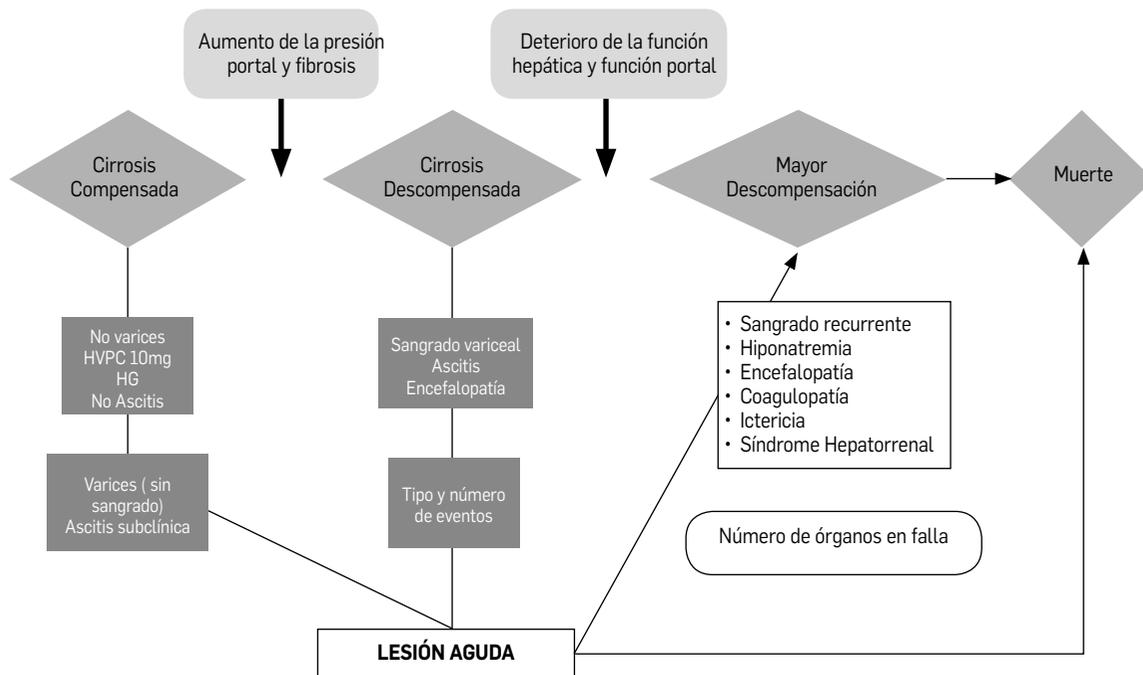


Figura 2. | **Búsqueda etiológica de la hipertensión portal**



Lecturas recomendadas

1. GE PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrosis. N Engl J Med 2016; 375:767-77.
2. Nair H, Berzigotti A, Bosch J. Emergency therapies for portal hypertension in cirrhosis. Expert Opinion on Emerging Drugs, DOI: 10.1080/14728214.2016.1184647.
3. Li T, Ke W, Sun P, et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. BMJ Open 2016;6: e010902. doi:10.1136/bmjopen-2015-010902.
4. Koh C, Heller T. Enfoque diagnóstico de la hipertensión portal. Clinical Liver Disease, Vol 2, No S4, September 2013.
5. Tetangco EP, Silva R, Lerma E. Portal hypertension: Etiology, evaluation, and management. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.08.001>.
6. Riggio O, Gioia S, Pentassuglio I, Nicoletti V, Valente M, d' Amatti. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension:current perspectives. Hepatic Medicine: Evidence and Research 2016:8.
7. Catalina- Rodríguez M.V, Rincón- Rodríguez D, Ripoll Noiseu C, Bañarez- Cañizares R. Hipertensión portal. Medicine. 2012;11(11):634-43.
8. De Franchis R, Dell'Era. Invasive and Noninvasive Methods to Diagnose Portal Hypertension and Esophageal Varices. Clin Liver Dis 18 (2014) 293-302.
9. Iwakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. Clin Liver Dis 18 (2014) 281-291.
10. A.P.Keaveny, A.Cárdenas (eds.), Complications of Cirrhosis, DOI10.1007/978-3-319-13614-1_36, Springer International Publishing Switzerland 2015.
11. R. de Franchis (ed.), Portal hypertension VI: Proceeding of the Sixth Baveno Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care, DOI 10.1007/978-319-23018-4_1.
12. Dooley J, S. F. Lak A, Burroughs A, Heathcote (eds.), Sherlock's diseases of the liver, Wiley- Blackwell 2011.

Falla hepática aguda

Oscar Santos

Medicina Interna – Hepatología. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe – Medellín, Colombia.

Caso clínico

Paciente de 30 años, soltera, sin hijos. Sin antecedentes personales ni familiares relevantes. Consulta por cuadro de 3 semanas de malestar general, náuseas, vómito, leve dolor abdominal y fiebre. Una semana después inicia con ictericia progresiva por lo cual consulta a centro de primer nivel con diagnóstico de hepatitis aguda de causa no aclarada y le suministran manejo sintomático. Dos días antes del ingreso consulta nuevamente a urgencias por persistencia del cuadro además de insomnio e irritabilidad. Se remite a centro de segundo nivel donde realizan exámenes encontrando leucocitosis, aumento de proteína C reactiva (PCR), gran elevación de transaminasas (mayor de 1000 UI/mL), hiperbilirrubinemia directa y coagulopatía (INR mayor de 1.5). El médico de urgencias describe la presencia de temblor distal. La paciente presenta hipotensión que mejora con líquidos endovenosos, además con hipoxemia leve y necesidad de oxígeno suplementario por lo cual deciden remitir a cuarto nivel con sospecha de sepsis, a descartar leptospirosis. La paciente ingresa en muy regulares condiciones generales, con hipotensión arterial, hipoxemia, somnolencia y asterixis. En el interrogatorio en urgencias la paciente acepta estar consumiendo medicamentos naturistas – homeopáticos para bajar de peso desde hace 3 meses, niega viajes o contactos de riesgo. Durante las siguientes 2 horas hay un rápido deterioro de su estado mental por lo cual requiere intubarse, iniciarse vasoactivo y se traslada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de falla orgánica múltiple de causa por establecer.

Introducción

Falla Hepática Aguda (FHA) es la insuficiencia severa de la función hepática en el corto plazo (menos de 26 semanas) en un paciente sin enfermedad hepática previa y que se manifiesta con coagulopatía y encefalopatía. También conocida como falla hepática fulminante, necrosis hepática masiva, necrosis hepática fulminante y hepatitis fulminante, es una entidad rara con una incidencia aproximada de 1 – 6 casos por millón de habitantes cada año, en la cual los pacientes rápidamente progresan a muerte por falla orgánica multisistémica (FOM), sepsis o edema cerebral. De acuerdo al tiempo de evolución entre la ictericia y la encefalopatía se ha clasificado en hiperaguda (menos de 1 semana), aguda (entre 1 y 4 semanas) y subaguda (mas de 4 semanas), las cuales tienen relación con el pronóstico ya que la hiperaguda (Acetaminofén – Hepatitis A) se relaciona con mejor pronóstico y la subaguda (Hepatotoxicidad) con peor pronóstico de recuperación espontánea. La supervivencia sin trasplante hepático hasta hace pocos años era menor al 15%, sin embargo en la actualidad puede ser hasta del 40 a 50% dependiendo de la causa, y esta relacionada con tratamientos específicos, trasplante hepático y mejores cuidados en la UCI. El trasplante hepático se constituye en el tratamiento de elección para los pacientes con FHA y criterios de mal pronóstico de recuperación espontánea o *King's College*.

Etiología

Las causas de FHA varían entre países desarrollados vs países en vía de desarrollo, y esto directamente se relaciona con diferencias en el tratamiento y el pronóstico. Por ejemplo, en Estados Unidos y Europa hay una alta incidencia de FHA por acetaminofén y hepatotoxicidad por medicamentos, mientras en Asia la causa más frecuente es la infección por virus de he-

patitis B y E. En Latinoamérica y Colombia los datos son escasos, sin embargo en un artículo original de nuestro grupo que está en proceso de publicación (Santos y col), las causas más frecuentes fueron criptogénica, hepatitis B y hepatitis autoinmune respectivamente, las cuales se relacionan con pronóstico no favorable sobre la recuperación espontánea y la necesidad de trasplante hepático en la mayoría de los casos. Otras etiologías importantes en el adulto son: hepatitis hipoxico-isquémica, hepatitis A, enfermedad de *Wilson*, síndrome de *Budd Chiari*, infiltración maligna masiva (linfoma, leucemia) y asociada al embarazo (HELLP, Hígado graso agudo del embarazo). Se debe recordar que no solo los virus hepatotropos (hepatitis A, B, C, D, E) se relacionan con FHA, y otros virus como herpes virus (Herpes Simple, Herpes Zoster, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr), adenovirus y fiebres hemorrágicas pueden debutar con FHA. En cuanto a hepatotoxicidad los medicamentos más comúnmente relacionados son los antimicrobianos (Isoniazida, Pirazinamida, Ketoconazol, Amoxicilina-Clavulanato, Trimetoprim-Sulfa), anticonvulsivantes (Ácido valproico, Fenitoina, Carbamazepina) y antiinflamatorios no esteroideos (Diclofenac, Ibuprofeno). No debe olvidarse la hepatotoxicidad por herbales y sustancias naturistas, y siempre debe interrogarse directamente si hay consumo de sustancias para bajar de peso y uso de tratamientos alternativos. En todas las series del mundo no se encuentra una causa (criptogénica o idiopática) en el 10 a 38% de los casos.

Evaluación clínica

La historia clínica de los pacientes con FHA no es fácil ya que nos enfrentamos a pacientes con encefalopatía. Con la familia debe insistirse en el tiempo de evolución del cuadro clínico y debe realizarse una historia detallada de la exposición a medicamentos, sustancias naturistas, hierbas, transfusiones, tatuajes, viajes y vida

sexual. Los pacientes pueden quejarse de ictericia, dolor en hipocondrio derecho, náuseas con o sin vómito, malestar general y letargo o falta de concentración. En el examen físico es muy importante descartar la presencia de signos de hepatopatía (hígado nodular, esplenomegalia, circulación colateral, eritema palmar, telangiectasias, etc) con el fin de descartar una enfermedad hepática crónica. La mayoría de los pacientes se encontrarán con ictericia, con encefalopatía hepática que debe clasificarse (Figura 1) y con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Todo paciente con sospecha de FHA necesita una serie de exámenes para determinar la función hepática, descartar las etiologías más frecuentes y establecer los signos de mal pronóstico (Tabla 1), hemocultivos de piógenos y hongos, uroanálisis con urocultivo, y radiografía de tórax. La mayoría de los pacientes se encuentran con elevaciones variables de las transaminasas (2 a 100 veces), hiperbilirrubinemia directa, coagulopatía, acidosis láctica, hiperamonemia, falla renal aguda y reactantes de fase aguda elevados. La imagen abdominal es muy importante para descartar cambios de

cirrosis hepática, hipertensión portal y trombosis de las venas hepáticas (síndrome de *Budd Chiari*) por lo cual siempre debe incluir evaluación de la circulación. En casos de dudas diagnósticas o para descartar una enfermedad hepática crónica se puede optar por la biopsia hepática, pero realizarla percutánea es muy riesgosa por lo cual se elige la biopsia hepática transyugular. Los hallazgos más comunes son necrosis hepática masiva o submasiva, pero estos varían de acuerdo con cada etiología.

Tratamiento

Los pacientes con FHA generalmente se presentan con cuadros de disfunción orgánica múltiple por lo cual requieren un manejo interdisciplinario. Las principales causas de muerte son FOM, Sepsis o Hipertensión endocraneana (HTE) por lo cual los esfuerzos deben orientarse rápidamente a reconocer y tratar estas complicaciones antes de que sean irreversibles.

Figura 1. | **Clasificación de encefalopatía hepática, escala de West Haven.**

Grado	Conciencia	Comportamiento	Hallazgos neurológicos
1	Normal	Euforia, ansiedad, insomnio	Bradipsiquia
2	Somnolencia	Desorientación, comportamiento inapropiado	Bradilalia, asterixis
3	Confusión, estupor	Gran desorientación, comportamiento extraño	Rigidez muscular, hiperreflexia
4	Coma	Coma	Rigidez de descerebración

Tabla 1. | **Exámenes iniciales de pacientes con falla hepática aguda.**

Hematología y química sanguínea

- Hemograma, Proteína C reactiva, Glucemia, Tiempo de tromboplastina
- Creatinina, Nitrógeno ureico, Ionograma con magnesio y fósforo
- Transaminasas, Bilirrubina total y directa, Fosfatasa alcalina, GGT, Albúmina
- INR, fibrinógeno, amonio arterial, lactato arterial
- Gases arteriales
- Hemoclasificación
- Test de embarazo (mujeres)
- Nivel de acetaminofén y rastreo de tóxicos (casos seleccionados)

Infecciosas

- IgM Hepatitis A, IgA – IgM Hepatitis E, Anticuerpos Hepatitis C
- Antígeno de superficie, Core total, Core IgM de Hepatitis B
- VIH, IgG – IgM de Citomegalovirus, Virus de Epstein Barr, Herpes simple I

Metabólicas y Autoinmunes

- Ceruloplasmina, cobre sérico y urinario (casos seleccionados)
ANAS, anticuerpos anti músculo liso, nivel de inmunoglobulina G

Medidas específicas

Los pacientes con FHA por acetaminofén se benefician del inicio temprano de N-acetilcisteína (NAC) pero puede ser útil hasta 48 horas después de la ingestión. La dosis es bolo de 150 mg/Kg, continuar 50 mg/Kg en 4 horas y posteriormente 100 mg/Kg en 16 horas. Esta infusión puede prolongarse hasta 48 o 72 horas. Los pacientes con FHA no acetaminofén pueden recibir infusión de NAC si esta se inicia tempranamente y solamente en pacientes con encefalopatía G I – II, donde se asoció con mejoría de la supervivencia espontánea en especial en pacientes con hepatotoxicidad por medicamentos (11). Los pacientes con Hepatitis B se benefician de iniciar manejo antiviral con Entecavir o Tenofovir, aunque no porque vayan a resolver la FHA sino para reducir la carga viral y disminuir el riesgo de reinfección por hepatitis B del injerto hepático postrasplante. Algunos pacientes con Hepatitis Autoinmune se pueden beneficiar de tratamiento inmunosupresor pero es una realidad que muy pocos pacientes podrán rescatarse y la mayoría progresará. Debe optar-

se por prednisolona en dosis de 1 mg/Kg/día y debe evitarse la azatioprina. En las mujeres con FHA asociada al embarazo debe terminarse el embarazo inmediatamente independiente de la edad gestacional.

Medidas generales

Los pacientes con FHA se enfrentan a una enfermedad grave y con alta mortalidad, así que siempre deben trasladarse y vigilarse en la UCI. Todo paciente con FHA debe remitirse lo antes posible a un centro con trasplante hepático.

Los pacientes con encefalopatía leve (I-II) pueden vigilarse con minimización de estímulos externos, mantener normovolemia – normotensión y manejo de fiebre con medios físicos y antipiréticos (dipirona en dosis bajas). Los pacientes que debutan con encefalopatía severa (III – IV) o que progresan de encefalopatía leve requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Deben mantenerse con sedo-analgesia profunda y se

recomienda uso de Fentanyl y Propofol, aunque no están contraindicadas las infusiones de benzodiacepinas de corta acción. Los pacientes deben mantenerse con cabecera centrada y elevada a 30 grados. En todos los pacientes debe buscarse una hipernatremia leve (meta de sodio de 145 a 155 mmol/L) ya que se ha asociado con resultados favorables. Deben disminuirse los estímulos y evitar actividades que incrementan la presión intracraneana como maniobras de *Valsalva*.

La disfunción circulatoria y shock son comunes en FHA (50%) y como cualquier paciente crítico debe enfocarse para una reposición temprana de volumen circulante, mantener una adecuada perfusión sistémica y entrega de oxígeno. La reposición de volumen se inicia con cristaloides (solución salina) con la meta de mantener la presión venosa central normal. En caso de hipotensión el vasoactivo de elección es norepinefrina y en casos refractarios puede asociarse vasopresina, con meta de presión arterial media mayor (PAM) de 70 mmHg con el fin de mantener una adecuada presión de perfusión cerebral (PPC).

Inicialmente los pacientes con FHA se asocian a un mayor riesgo de convulsiones, sin embargo se ha probado que no es útil la profilaxis anticonvulsivante universal. Insuficiencia renal aguda se presenta en 50 a 70% de los pacientes y por lo menos en 30% de los casos requieren terapia de remplazo renal. Por su estado de inestabilidad hemodinámica se prefiere la hemofiltración veno-venosa continua que debe iniciarse tempranamente y no esperar a que existan las indicaciones tradicionales de diálisis.

Los pacientes con FHA tienen gran predisposición a las infecciones por la disfunción severa del sistema reticuloendotelial, alteración en la opsonización y quimiotaxis. Se han reportado tasas de infecciones bacterianas y micóticas hasta en el 80% y 30% de los pacientes res-

pectivamente. Descartar una infección en este contexto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es difícil pero relevante, así que es necesario una búsqueda activa y gran sensibilidad para el diagnóstico. Se puede optar por la vigilancia estrecha versus el uso de profilaxis antimicrobiana universal con un antibiótico de amplio espectro como betalactámico más betalactamasa (Piperacilina/Tazobactam) y antimicótico (Fluconazol o Equinocandina).

A pesar de la coagulopatía que se presenta en la FHA la presencia de sangrados espontáneos y clínicamente significativos son raros, y de acuerdo con esto no están indicadas las transfusiones "profilácticas". Cuando se van a realizar procedimientos invasivos el riesgo de sangrado es elevado y los pacientes se deben transfundir con plasma fresco congelado. El uso de Factor VII recombinado activado no está aprobado y además existen serios interrogantes con el costo y posibles complicaciones tromboembólicas. No hay un umbral establecido para la trasfusión de plaquetas, sin embargo ante cualquier procedimiento o presencia de sangrado activo se recomienda transfundir con recuentos inferiores a 50000/mm³.

Existen múltiples alteraciones metabólicas que pueden presentarse en pacientes con FHA. La hipoglucemia debe evitarse a toda costa, inicialmente con infusiones de dextrosa pero tempranamente debe optarse por nutrición enteral (opción preferida) o parenteral en los pacientes que no toleren o tengan contraindicación de la vía enteral. No deben realizarse restricciones severas de proteínas ya que los pacientes se encuentran en un estado catabólico severo. Es común que se requiera reposición de potasio, magnesio y fósforo.

Edema cerebral

La alteración del sistema nervioso central es un aspecto primordial de la FHA. La manifestación clínica del edema cerebral es la encefalopatía hepática y cuando esta es severa (Grado III – IV) hay riesgo de progresión hasta herniación cerebral y muerte. Afortunadamente las tasas de HTE han disminuido en las últimas tres décadas (70% en los 80s – menor de 30% en los 2000s) lo que se atribuye a mejores cuidados en la UCI y el acceso rápido a trasplante hepático. Desde el punto de vista fisiopatológico la HTE se relaciona especialmente con hiperamonemia y gran producción de citoquinas inflamatorias, lo que lleva a alteración en la barrera hematoencefálica con vasodilatación, edema de astrocitos y disfunción mitocondrial.

Desde el punto de vista clínico los hallazgos de HTE y edema cerebral son poco sensibles y tardíos, además las imágenes de SNC tienen problemas en detectar hallazgos tempranos, así que una evaluación confiable tanto para el diagnóstico como para evaluar la respuesta al tratamiento recae en el uso del catéter de presión intracraneana (PIC). Sin embargo, el riesgo de sangrado (10%), las infecciones y la falta de evidencia de beneficio en el resultado final de los pacientes ha llevado al uso restringido del catéter PIC. En nuestro centro decidimos usarlo solamente en pacientes de alto riesgo de HTE: FHA tipo hiperaguda o aguda, con encefalopatía severa, niveles de amonio mayores de 150 mmol/L, con falla renal en terapia dialítica, inestabilidad hemodinámica o cuando por historia clínica existan dudas razonables sobre el estado real de los pacientes, en especial por el pronóstico ya que está contraindicado el trasplante hepático en pacientes con PIC sostenida mayor de 40 mmHg. Se considera que la PIC normal es menor de 15 mmHg y existe HTE con la elevación sostenida mayor de 20 – 25 mmHg, entonces la meta es mantener la PIC menor de 20

mmHg y la PPC mayor de 60 mmHg. Cuando se detecta HTE se inicia el tratamiento con infusión de solución salina hipertónica 7.5 a 30% con el objetivo de mantener el sodio entre 145 -155 mmol/L, lo cual ha demostrado beneficio en FHA. También son efectivos los bolos de manitol (0.5-1 gr/Kg). La hiperventilación con meta de presión de CO₂ menor de 30 solamente es efectiva para incrementos agudos de la PIC y por corto tiempo. Los pacientes que continúan con HTE son candidatos a coma barbitúrico y uso de indometacina sin que ninguna de estas medidas haya confirmado beneficio. Hasta hace poco la hipotermia moderada (meta 34°C) era considerada una opción terapéutica para pacientes con HTE refractaria, sin embargo recientemente fue publicado un artículo donde se demuestra que no hay beneficio. Los sistemas extracorpóreos de soporte hepático tanto artificiales (MARS y Prometheus) como bioartificiales son otra opción de tratamiento, sin embargo hasta el momento ninguno ha demostrado beneficio en supervivencia global o libre de trasplante, y se han asociado a mejoría en ciertos marcadores de bioquímica hepática y marcadores de inflamación por lo cual son poco utilizados. En los últimos años se ha trabajado en la aplicación de plasmáferesis en FHA con resultados promisorios con beneficio en marcadores bioquímicos, inflamatorios y asociación con mayor supervivencia libre de trasplante.

Trasplante hepático

El trasplante hepático ha cambiado la historia natural de la FHA. En nuestra experiencia la supervivencia libre de trasplante fue apenas del 17%, de manera que todo paciente con FHA debe considerarse para trasplante. Los criterios de mal pronóstico con respecto a la recuperación espontánea o criterios del Hospital *King's College* (Tabla 2) son los que ayudan a seleccio-

nar los pacientes. Su rendimiento no es perfecto pero es el mejor score que existe, con una sensibilidad cercana al 70% y especificidad cercana al 90%, esto quiere decir que algunos pacientes que requieren trasplante no son adecuadamente clasificados por este score y algunos se trasplantarían sin necesidad. Los pacientes que cumplen los criterios son activados como urgencia cero nacional, es decir el primer órgano compatible se envía para este trasplante urgente. El tiempo de espera promedio en nuestro país es 2 a 4 días, sin embargo algunos pacientes mueren durante la espera por la gravedad de la enfermedad. Aunque los resultados postrasplante hepático no son comparables

con otras indicaciones, han mejorado en los últimos años. Los primeros estudios de trasplante en FHA reportaban una supervivencia menor del 50% a 1 año, sin embargo en nuestros resultados actuales la supervivencia a 1 año es superior al 75%, y estos son similares al resto del mundo. Es claro que el trasplante en este escenario crítico no es nada fácil y se relaciona con mayores tasas de sangrado, reintervenciones, infecciones y estancias hospitalarias. Se consideran contraindicaciones: FOM irreversible, HTE severa no controlada, falla cardíaca severa, hipertensión pulmonar severa, cáncer o SIDA con infecciones oportunistas.

Tabla 2. | **Criterios de mal pronóstico del King's College Hospital.**

Falla hepática aguda no acetaminofén

Requiere trasplante hepático si:

- INR mayor de 6.5 independiente del grado de encefalopatía
 - o
- Cumple 3 o más de los siguientes
 - Edad menor de 10 años o mayor de 40 años
 - Tiempo de evolución entre la ictericia y la encefalopatía mayor de 7 días
 - INR mayor de 3.5
 - Bilirrubina total mayor de 17.5 mg/dL
 - Etiología no favorable (Enfermedad de Wilson, Hepatotoxicidad, Idiopática)

Falla hepática aguda por acetaminofén

Requiere trasplante hepático si:

- Lactato mayor 3.5 mmol/L después de reanimación adecuada
 - o
- pH menor de 7.3 más lactato mayor de 3 mmol/L después de reanimación adecuada
 - o
- Cumple todos estos 3
 - Encefalopatía Grado III - IV
 - Creatinina mayor de 3.4 mg/dL
 - INR mayor de 6.5

Lecturas recomendadas

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in Liver Diseases. New York: Grune & Stratton, 1970: 282-298.
2. Bower W, Johns M, Margolis H, Williams I, Bell B. Population-based surveillance for acute liver failure. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2459-2463.
3. Polson J, Lee W. AASLD position paper: The Management of acute liver failure. Hepatology 2005; 41: 1179-97.
4. O'Grady J, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the síndromes. Lancet 1993, 342: 273-275.
5. Rakela J, Lange SM, Ludwig J, Baldus WP. Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60: 289-292.
6. Ostapowicz G, Fontana R, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137: 947-54.
7. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam V, McPhail M, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. J Hepatol 2013; 59: 74 – 80.
8. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97: 439.
9. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med 2013; 369: 2525 – 2534.
10. Lee W, Larson A, Stravitz R. The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. Hepatology, suplement september 2011.
11. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009; 137: 856-864.
12. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology. 2004; 39: 464-70.
13. Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Nissen P, Hauerberg J, et al. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. J Hepatol 2016; 65: 273 – 279.
14. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel V, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. J Hepatol 2016; 64: 69–78.

Trastornos gastrointestinales funcionales

Joselyn Camargo Trillos

Residente de Medicina Interna de Segundo Año. Universidad de Antioquia

Introducción

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TGFs) constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por dolor abdominal, inflamación, distensión y/o alteraciones en el hábito intestinal (estreñimiento, diarrea o ambas) en ausencia de lesión estructural, donde la percepción e interpretación de los síntomas por parte del paciente son el eje central de su caracterización y diagnóstico, existiendo una superposición significativa entre estos trastornos, que deben considerarse como parte de un continuo, lo que hace que no siempre sea posible separarlos con certeza. El consenso del ROMA IV en mayo de 2016 estableció los criterios diagnósticos y la clasificación de los TGF dentro de 8 categorías distintas, las cuales sería imposible de describir con detalle en una sola revisión, por lo que este capítulo se limita a las dos más prevalentes: la dispepsia funcional (DP) y el síndrome del intestino irritable (SII).

Tabla 1. | **Trastornos Funcionales Intestinales de esta revisión según la clasificación del ROMA IV.**

B. Desórdenes gástricos
B1. Dispepsia funcional (DPPF)
B1a. Síndrome de distrés postprandial (SDP)
B1b. Síndrome de dolor epigástrico (SDE)
C. Desórdenes intestinales
C1. Síndrome de intestino irritable(SII)

Los TGFs son entidades frecuentemente valoradas por parte del médico general, tanto en los servicios de consulta externa como de urgencias, y son fuente de innumerables procedimientos diagnósticos invasivos y de remisiones a especialistas, por lo tanto, mejorar nuestra comprensión sobre ellos impactará tanto el manejo de los pacientes como la carga económica a los sistemas de salud.

Definición

Los TGFs son anomalías fisiológicas sin componente anatómico o estructural, en los que hay alteración de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteración de la mucosa, de la función inmunológica con compromiso de la microbiota intestinal. Todo esto conlleva a una serie de síntomas tipo dolor y *discomfort* abdominal. Para su diagnóstico se debe describir una clínica prolongada (6 meses de síntomas en el momento de la consulta), con actividad reciente en la evaluación (síntomas presentes en los últimos 3 meses), y una frecuencia semanal importante (síntomas presentes, en promedio, al menos 1 día por semana).

Una variedad de procesos fisiológicos persistentes pueden conducir a TGF. Entre estos se encuentran:

Dismotilidad

Los movimientos gastrointestinales anormales o dismotilidad pueden generar síntomas como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal agudo, incontinencia de flatos y fecales, entre otros. Tanto en sujetos sanos como en pacientes con TGFs, las cargas emocionales llevan a dismotilidad en todo el tracto gastrointestinal, teniendo una mayor respuesta a los factores estresantes los pacientes con TGFs cuando se comparan con sujetos normales. Estas respuestas, sin embargo, tienen pobre correlación con los síntomas y con toda la clínica de los TGFs, por lo tanto no explican totalmente el dolor abdominal crónico y recurrente.

Hipersensibilidad visceral

La mala asociación del dolor abdominal con la dismotilidad gastrointestinal en los TGFs ha lle-

vado a explicar el dolor con el concepto de la hipersensibilidad visceral. En los pacientes con TGFs existe un bajo umbral de dolor a la distensión intestinal (hiperalgesia visceral), o tienen mayor sensibilidad incluso con una función intestinal normal. La hipersensibilidad visceral se ha demostrado en experimentos donde inflaciones repetitivas de un balón en la luz colónica pueden conducir a un progresivo, aunque transitorio, aumento de la intensidad del dolor en sujetos sanos y por un período más largo en pacientes con TGFs.

Desregulación inmune, inflamación y disfunción de la barrera

La presentación posinfecciosa de los TGFs se ha asociado a un aumento de la permeabilidad de las membranas de las células de la mucosa, alteración de su función inmune, afección de las uniones estrechas y de la flora intestinal. Estas alteraciones aumentan el acceso de los antígenos intraluminales a la submucosa y se asocian con activación de bajo grado de los mastocitos y aumento de la liberación de citocinas inflamatorias. Estas acciones afectan la sensibilidad de los receptores en la mucosa intestinal y plexo mioentérico, produciendo hipersensibilidad visceral. La genética y el estrés contribuyen a este fenómeno. Un ejemplo de ello es el síndrome posinfeccioso por *Clostridium difficile*, donde la alta sospecha evitará estudios microbiológicos innecesarios.

Microbiota

La microbiota representa el conjunto de microorganismos que habitan como flora de un individuo e influye en la biología de la salud y enfermedad. Está determinada por varios aspectos como algunos factores del hospedero

(genéticos y nutricionales) y se ha convertido en área investigación del funcionamiento intestinal en los TGFs. Diferencias en la composición bacteriana del intestino (por ejemplo, aumento de los *Firmicutes spp* y reducción de *Bacteroides spp* y *Bifidobacter spp*), y reducción de la diversidad de la microbiota fecal en los pacientes con SII respecto a individuos sanos, han llevado sospechar un papel causante en el inicio y mantenimiento del SII. Esto es apoyado por el efecto de los probióticos y el tratamiento antibiótico regular sobre los síntomas del SII.

Alimentos y dieta

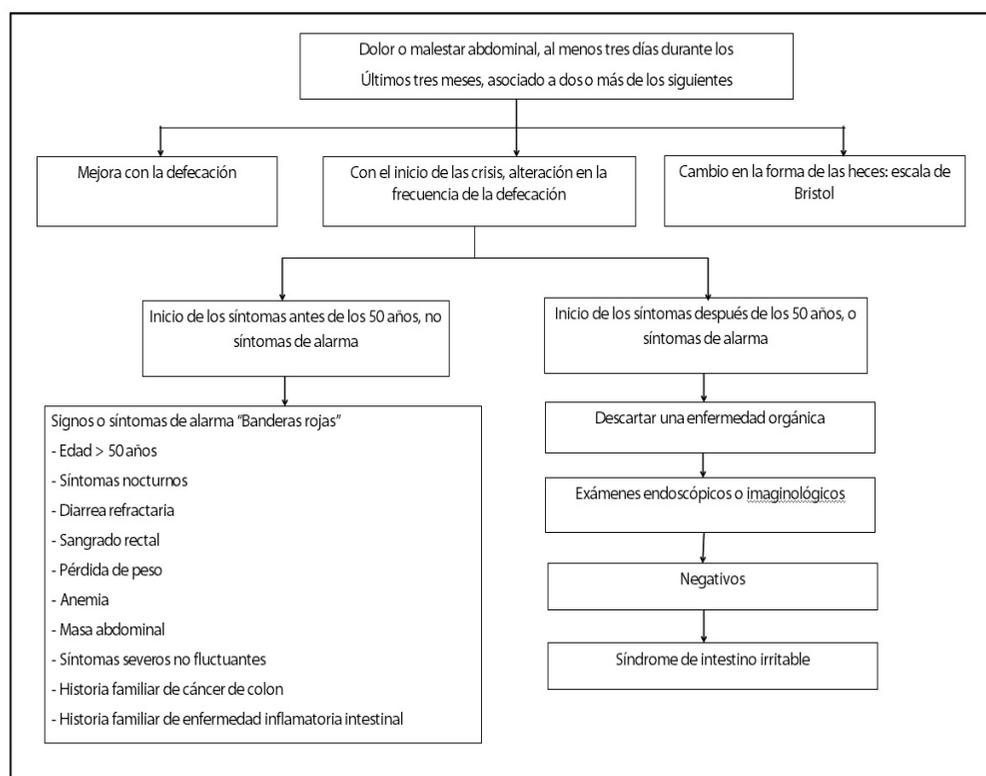
En algunos pacientes, hacer cambios específicos en la dieta tales como la restricción de oligo- di- y monosacáridos, polioles o gluten, proporcionan beneficio como resultado en la disminución de los efectos osmóticos. Adicionalmente, la dieta aporta sustratos para la fermentación bacteriana, que en el contexto teó-

rico de una microbiota alterada, generan más producción de gas en los pacientes con SII. Se necesitan más estudios para definir los grupos de pacientes que tienen más probabilidades de responder a modificaciones en la dieta. Sin embargo, ninguna dieta tiene utilidad en todos los pacientes y las restricciones deben ser individualizadas.

Síndrome de Intestino Irritable

El SII es un TGF caracterizado por dolor abdominal recurrente asociado con la deposición o con un cambio en el hábito intestinal. En él, es típico que se presenten hábitos intestinales desordenados (por ejemplo estreñimiento, diarrea, o una mezcla de ambos), así como de distensión abdominal. Los síntomas deben haber aparecido hace al menos 6 meses y estar presentes durante los últimos 3 meses (Algoritmo 1).

Algoritmo 1. | **Enfoque del intestino irritable. Tomado de Pineda, Rev Col Gastroenterol / 30 Supl 1 2015**



Diagnóstico

El diagnóstico de SII se apoya de 4 aspectos clave: historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio y colonoscopia.

Inicialmente se debe caracterizar el cuadro. El dolor abdominal debe estar presente para considerar el diagnóstico de SII. Puede estar localizado en cualquier parte del abdomen aunque es más común en el hipogastrio. Las alteraciones del hábito intestinal están presentes en relación temporal con los episodios de dolor abdominal y se puede presentar cualquier patrón intestinal (estreñimiento, diarrea o ambos) durante el curso de la enfermedad. Las heces con patrón "impredicible" (3 tipos diferentes de heces en la semana), la frecuencia anormal de defecación (más de 3 deposiciones al día o menos de 3 en la semana), la alteración en las características de las heces, el pujo rectal, la urgencia defecatoria, el tenesmo rectal y la sensación de distensión abdominal (*Bloating*) apoyan el diagnóstico, aunque no son específicos del SII. Estas manifestaciones no deben ser explicables por el uso de medicamentos (laxantes, opioides, anticolinérgicos) que modifiquen el hábito intestinal para que el diagnóstico sea el adecuado.

Se debe realizar un examen físico completo. Esto da confianza al paciente y ayuda a excluir otras patologías. La presencia de signos como ascitis, esplenomegalia, masa abdominal, fisuras o úlceras anales orientan hacia el diagnóstico de patologías diferentes al SII.

Los paraclínicos básicos que incluyen hemograma completo, PCR, coproscópico y sangre oculta en heces, usualmente no están alterados en SII, salvo por la PCR que puede estar levemente elevada. La presencia de estas alteraciones orientará a buscar otras posibilidades diagnósticas. Otros estudios que pueden ser útiles para diferenciar un SII de una enfermedad inflama-

toria intestinal (tipo colitis ulcerosa: síntomas de predominio diarrea que no mejoran luego de 6-12 semanas de tratamiento) es la calprotectina fecal y/o lactoferrina fecal (disponible en muchos centros en nuestro país); en caso de ser negativas y persistan los síntomas deberá sospecharse enfermedad celíaca, malabsorción de sales biliares o insuficiencia pancreática exocrina.

La colonoscopia puede ser necesaria para diferenciar el SII de otros trastornos orgánicos y está indicada si el paciente tiene edad mayor de 50 años (o 45 años en afrodescendientes), síntomas bandera roja (Algoritmo 1) como rectorragia, anemia, ferropenia inexplicada ("sangrado oculto"), historia familiar en primer grado de cáncer colorrectal o si la diarrea es persistente a pesar de manejo empírico.

Tratamiento

Se debe entender la enfermedad como una entidad dinámica, por lo que la clínica y las necesidades del paciente pueden variar con el tiempo. El tratamiento comienza por la educación: explicar la condición al paciente, la historia natural benigna del trastorno y la utilidad de las pruebas de diagnóstico y las opciones de tratamiento). En estudios clínicos se ha demostrado como una fuerte relación médico paciente disminuye nuevas consultas, intervenciones innecesarias y visitas a urgencias. Aunque los datos son limitados, las modificaciones del estilo de vida incluyendo el ejercicio, la reducción del estrés y la intervención de las alteraciones del sueño pueden mejorar los síntomas del SII.

Los síntomas descritos y en especial el predominio de los de tipo defecatorio, determinará el manejo farmacológico (Algoritmo 2). Para el tratamiento del dolor abdominal con una recomendación fuerte a favor (*Guías de práctica clíni-*

ca, Asociación Colombiana de Gastroenterología, 2015), las cápsulas de menta, el bromuro de pinaverio y de otilonio, son los medicamentos de elección. Los tres están disponibles en nuestro medio, pero no se encuentran dentro del plan obligatorio de salud. Con evidencia débil a favor, para el dolor abdominal tenemos también la trimebutina, la mebeverina y el cimetropio/diciclomina. Los antidepressivos tricíclicos, debido a su efecto sobre la hipersensibilidad visceral, pueden usarse para el manejo del dolor (débil a favor) con excelente respuesta de los síntomas en general. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han demostrado beneficio, pero se debe más a la mejoría de los síntomas psiquiátricos como ansiedad e insomnio. El butilbromuro de hioscina tiene evidencia fuerte en contra y no se debe usar para el manejo del dolor.

En cuanto a la sensación de distensión o *Bloating*, se recomienda con una evidencia fuerte a favor, el uso de la Rifaximina 550mg cada 8 horas por una semana (dos semanas en inmunocomprometidos, que genera resultados sostenidos por 10 semanas, pero se pierde el efecto luego de 18 semanas, aunque se puede repetir. El bromuro de pinaverio también tiene indicación en este síntoma. Los probióticos se recomiendan, pero hasta el momento solo dos estudios han demostrado que un probiótico, el *Bifidobacterium infantis* 35624, tiene utilidad en los síntomas del SII.

Para los pacientes con síntomas predominantemente de estreñimiento (Algoritmo 2) se recomienda la suplementación con fibra dietética, que tiene beneficios ligeramente superiores al placebo. Algunas revisiones sistemáticas sugirieron que los beneficios para los síntomas del SII se limitan a fibra soluble (*psyllium* o cáscara de *ispaghula*) e insoluble (salvado), teniendo en cuenta que esta última puede exacerbar la distensión y la flatulencia. Dentro de los me-

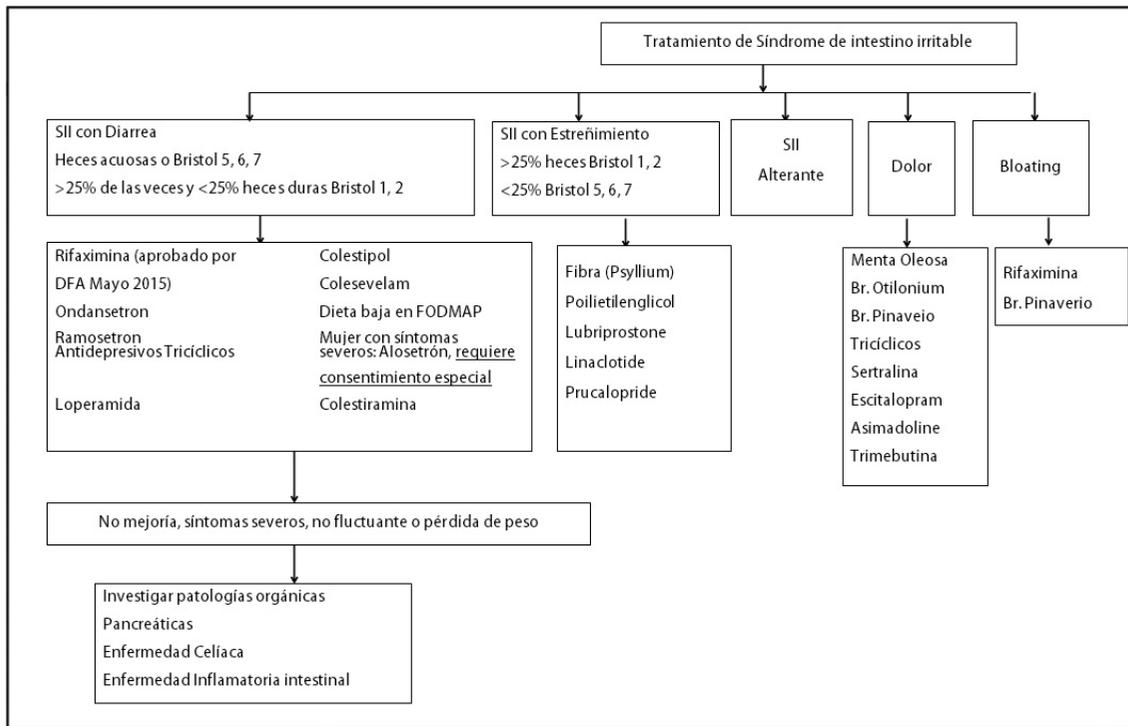
dicamentos, los laxantes osmóticos como el polietilenglicol (PEG, polvo para reconstruir, usualmente 17 gramos disueltos en 250 cc de agua o jugo), se consideran la terapia de mantenimiento, mientras que los formadores de bolo como el bisacodilo están únicamente indicados en episodios de estreñimiento agudo. Otros medicamentos recomendados son el lubiprostone, la linaclotide y el prucalopride. Aunque los tres ya están disponibles en Colombia, no se encuentran dentro del plan obligatorio de salud. Se puede escoger entre cualquiera de estos medicamentos y evaluar al paciente cuatro semanas después de iniciado. Si no hay mejoría del estreñimiento se debe ofrecer una alternativa terapéutica diferente con los medicamentos mencionados.

Para el SII con predominio de diarrea (SII-D), desde el 2015, con una recomendación fuerte a favor, se indica la rifaximina. Otros medicamentos con menos evidencia pero que continúan con recomendación a favor pero más débil incluyen: la loperamida, que se puede usar tanto en los episodios agudos como en tratamiento de mantenimiento, el ondansetrón, el ramosetrón, el alosetrón y el cilasetrón. Estos dos últimos, están indicados únicamente en mujeres adultas para el manejo de la diarrea refractaria y requieren un consentimiento informado. De estos medicamentos solo la loperamida se encuentra dentro del plan obligatorio de salud. La implementación de una dieta baja en monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos fermentables y polioles (FODMAPS) para el tratamiento de los pacientes con síndrome de intestino irritable que cursen con diarrea también ha demostrado resultados, pero son menos consistentes.

Tratamientos psicológicos incluyendo la terapia cognitiva conductual, la hipnosis y diversos métodos de relajación dirigidos a ayudar a controlar y reducir el dolor y la incomodidad, han mostrado utilidad en diferentes estudios y

son vistos como auxiliares de la terapia médica. Otras medidas como medicamentos herbales, trasplante de heces y acupuntura no han demostrado efectividad en el tratamiento.

Algoritmo 4.I **Tratamiento del intestino irritable. Tomado de Pineda, Rev Col Gastroenterol / 30 Supl 1 2015**



Dispepsia Funcional

La dispepsia (DPP) se refiere a un dolor o molestia localizada en la región abdominal superior que se presenta en forma episódica o persistente y que sugiere estar originado en el tracto gastrointestinal alto. A pesar de ser ampliamente tratada por la mayoría de los médicos muy pocos la conocen bajo este nombre y de manera incorrecta, es denominada "enfermedad ácido péptica" o "gastritis crónica".

La DPP se puede subdividir y considerar como Dispepsia No Investigada (DPPNI) cuando no se han realizado estudios de extensión en búsqueda de causas orgánicas, particularmente la endoscopia digestiva superior (EDS), y como

Dispepsia Funcional (DPPF), cuando luego de un juicioso ejercicio diagnóstico y terapéutico inicial, no se han encontrado causas secundarias. Esta última explica más del 70% de las dispepsias (Tabla 2).

La DPPF representa el 5% de la consulta en medicina general y aproximadamente 30% de la consulta en gastroenterología y al igual que el SII, tiene un gran impacto en la calidad de la vida del paciente. Como factores de riesgo de la DPPF se encuentran el sexo femenino, la edad avanzada, la infección por *H pylori*, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, el bajo nivel educacional y estar casado. Curiosamente el tabaquismo se asocia débilmente, mientras que el alcohol y el café no tienen asociación.

Tabla 2. | **Causas secundarias de dispepsia**

Úlcera péptica
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Cáncer gástrico (9% en Colombia)
Cáncer de Ovario
Cáncer del páncreas y otros cánceres abdominales
Gastroparesia
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Pancreatitis crónica
Enfermedades de la vesícula biliar
Esprúe no tropical o celíaco
Parásitos intestinales (<i>Giardia lamblia</i> , <i>Strongyloides</i> Spp.)
Malabsorción de carbohidratos (lactosa, sorbitol, fructosa)
Antiinflamatorios no esteroideos
Antibióticos, hierro y otros medicamentos
Diabetes mellitus, enfermedades del tiroides y paratiroides,
Colagenosis
Isquemia intestinal

Diagnóstico

El enfoque del paciente con DPP debe incluir una historia clínica completa, la evaluación y determinación de signos de alarma, causas iatrogénicas, antecedentes de infección por *H. pylori* y posible sobreposición con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los síntomas no logran discriminar entre las causas orgánicas y funcionales, por lo que se debe considerar la realización de EDS en todos los pacientes con signos de alarma (Tabla 3). Adicionalmente, en Colombia debido a una prevalencia de Cáncer Gástrico (CaG) mayor que la encontrada en los países industrializados (hasta 9% de los pacientes con DPPNI), se recomienda realizar una EDS a todo mayor de 35 años con síntomas de DPP como parte del enfoque inicial.

Tabla 3. | **Signos y síntomas de alarma (banderas rojas).**

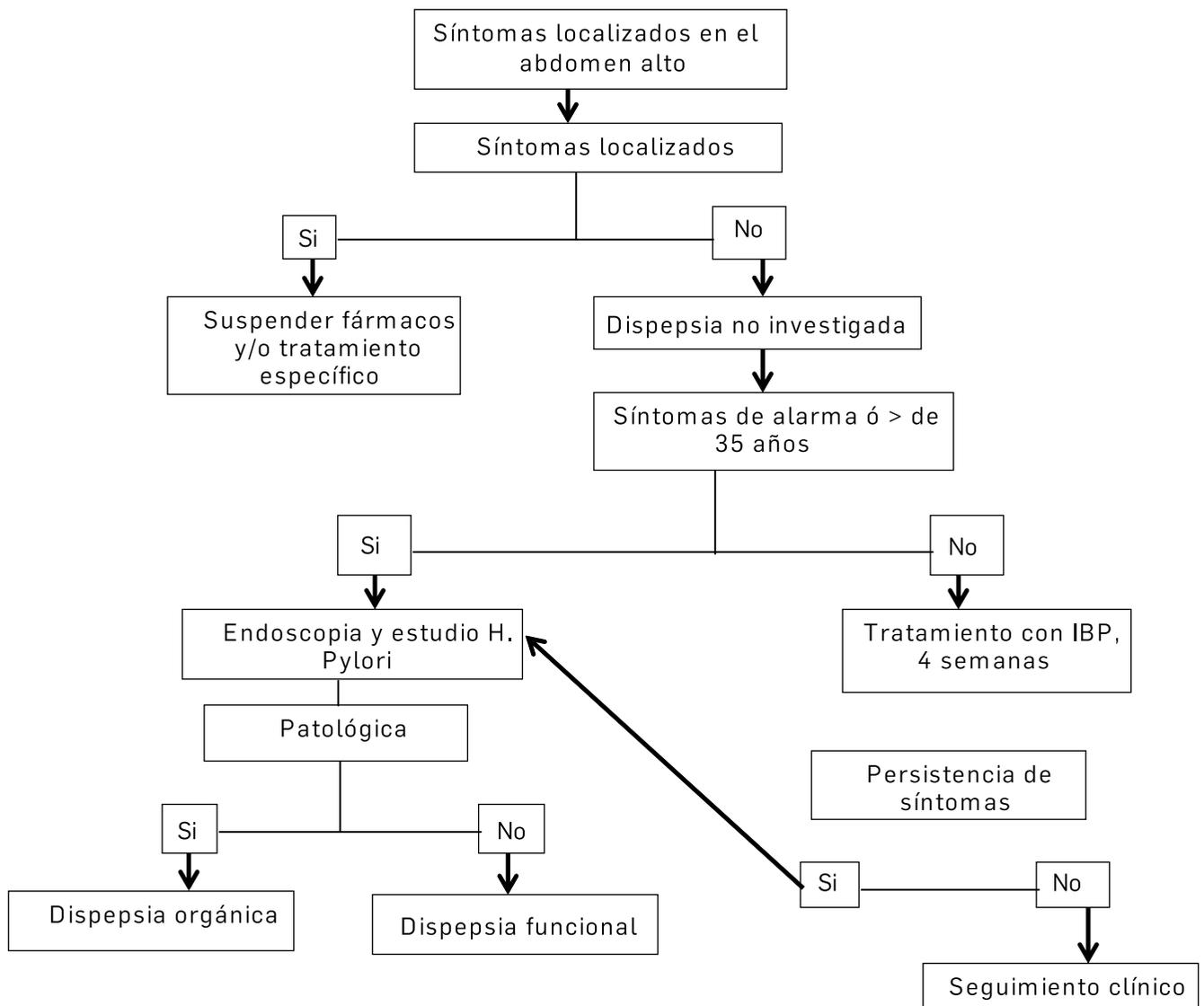
Sangrado gastrointestinal
Anemia inexplicada
Llenura precoz (se llena con poca comida)
Pérdida de peso inexplicada (más del 10% del peso habitual)
Disfagia progresiva u odinofagia
Vómito persistente
Linfadenopatías
Cáncer gastrointestinal en familiares de primer grado
Masa abdominal palpable

El enfoque de la DPP inicia en un paciente con dolor epigástrico y sensación de distensión postprandial (Algoritmo 3). En la historia clínica determinaremos la presencia de (1) signos de alarma o (2) si es mayor de 35 años. Si el paciente no posee ninguna de estas condiciones se puede dar tratamiento empírico con inhibidores de bomba de protones por 4 semanas y reevaluarlo posteriormente. En caso que haya remisión de los síntomas se buscará suspender los inhibidores de bomba de protones con un desmonte progresivo. Sin embargo, en caso de que los síntomas no remitan, o que desde un principio el paciente sea mayor de 35 años o tenga signos de alarma, se debe proceder a realizar una endoscopia digestiva superior y determinar infección por *H. Pylori*. Si la endoscopia demuestra esta última, se dará tratamiento de acuerdo al perfil epidemiológico y se hará seguimiento (test de confirmación de la erradicación de la bacteria) (Algoritmo 4). Si el paciente no refiere mejoría luego del tratamiento para *H. Pylori* o no se reporta la infección desde un principio, se deben evaluar los síntomas predominantes: cuando predomina la epigastralgia (síndrome de dolor epigástrico) se usan los inhibidores de bomba de protones con ánimo de disminuir la hipersensibilidad y el pH gástrico; por otro lado, cuando predomina la plenitud postprandial (síndrome de *discomfort* postprandial), se prefiere el tratamiento con proquinéticos como metoclopramida o domperidona.

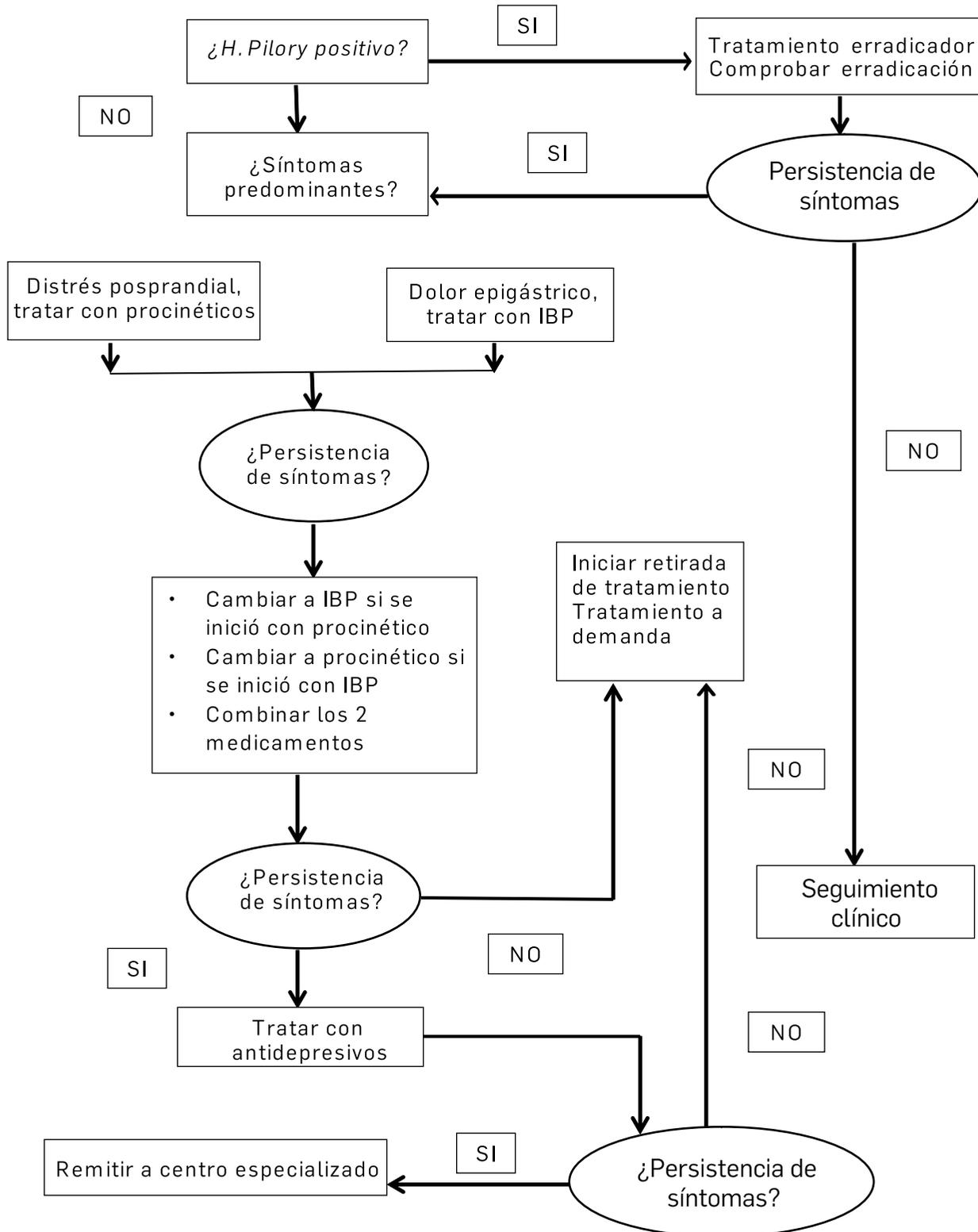
La eficacia de los tratamientos se reevaluará cada 4 a 8 semanas. Si no hay mejoría con los tratamientos enfocados al síntoma, se pueden combinar ambas estrategias y si aun así no hay mejoría, se puede recurrir a los antidepresivos tricíclicos iniciando con dosis bajas (amitriptilina 12.5 mg orales al día). Si los síntomas per-

sisten se debe re-enfocar el diagnóstico, con apoyo de un especialista en gastroenterología, aunque sí se logra la remisión, se debe procurar el desmonte de los medicamentos hasta la dosis mínima necesaria.

Algoritmo 1. | **Enfoque del dolor abdominal alto.** Adaptado de Pineda, Rev Col Gastroenterol /30 Supl 1 201



Algoritmo 2. | Enfoque de la dispepsia funcional. Adaptado de Pineda, Rev Col Gastroenterol /30 Supl 1 2015



Lecturas recomendadas

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada J, Suzuki S, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380–1392.
2. Talley NJ; Ford AC; Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-63.
3. Pineda LF, Rosas MC, Torres M, Rodríguez A, Luque A, Agudelo F et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico tratamiento de la dispepsia en adultos *Rev Col Gastroenterol / 30 Supl 1* 2015.
4. Otero W; Gómez Zuleta , Otero L. Enfoque del paciente con dispepsia y dispepsia funcional: actualización. *Rev Col Gastroenterol / 29 (2)* 2014.

Enfoque del paciente con colitis ulcerosa

Mauricio Hincapié Aristizábal

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Julián Vélez Urrego

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Caso clínico

Femenina de 25 años, estudiante; consulta a urgencias por cuatro meses de deposiciones diarreicas (4 por día), tenesmo rectal, dolor abdominal de moderada intensidad, poliartralgias asimétricas y pérdida de 6 kg de peso. Tiene colonoscopia más biopsia reciente que reporta hallazgos característicos de colitis ulcerativa izquierda en manejo con mesalazina oral 2 g al día.

Desde hace cinco días presenta hasta ocho deposiciones diarreicas sanguinolentas al día, aumento del dolor abdominal, fiebre e intolerancia a la vía oral. Luce deshidratada; tensión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 104 latidos por minuto, temperatura 38,5 grados centígrados, mucosas secas, abdomen doloroso a la palpación en marco cólico izquierdo, sin signos de irritación peritoneal y extremidades sanas. ¿Cuál es el enfoque diagnóstico y terapéutico del caso?

Introducción

La Colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica multifactorial de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de inflamación difusa en la mucosa colónica, que inicia en el recto y generalmente se extiende de manera proximal y continua a través de todo el colon. Junto a la enfermedad de Crohn (EC), la CU se engloba dentro de la denominada enfermedad inflamatoria intestinal (EII), dada la similitud en ciertos aspectos patogénicos, clínicos y de respuesta al tratamiento. Su curso clínico es

intermitente e impredecible, caracterizado por periodos de remisión y recaídas, siendo su síntoma cardinal la diarrea sanguinolenta.

En el contexto clínico adecuado, el diagnóstico de la CU está basado principalmente en los hallazgos endoscópicos, que típicamente reportan inflamación continua de la mucosa colónica, con una biopsia confirmatoria en la que se observa signos de colitis crónica. El objetivo de la terapia es inducir y mantener la remisión de la enfermedad para mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento está determinado según la grave-

dad de los síntomas y clásicamente a través de un enfoque escalonado de terapias.

Epidemiología

La CU es más prevalente que la EC, en Norteamérica y Europa se han documentado tasas de incidencia que varían desde 9 a 20 casos por cada 100.000 personas-año, y tasas de prevalencia desde 156 a 291 casos por cada 100.000 personas. La incidencia ha aumentado en países que adoptaron estilos de vida industrializados, sugiriendo que algunos factores ambientales son cruciales para el inicio y las recaídas de la enfermedad. Se presenta en patrón bimodal, el principal pico es entre los 15 y 30 años de edad, y un pico más pequeño entre los 50 a 70 años de edad. Los estudios han encontrado una distribución similar de la enfermedad entre hombres y mujeres.

Factores de riesgo

Una historia familiar de EI es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, el 15% de los pacientes con CU tienen un familiar en primer grado de consanguinidad con esta enfermedad.

Se ha relacionado a las infecciones gastrointestinales, los AINES y los antibióticos con el desarrollo de la CU. La asociación entre infección entérica y CU se ha demostrado en pacientes que previamente presentaron episodios de gastroenteritis aguda por *Salmonella spp*, *Shigella spp* y *Campylobacter spp*. Las personas que usan AINES de manera continua por al menos 15 días, o la exposición previa a antibióticos como las tetraciclinas, tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Según sea la extensión, la CU puede ser clasificada en las siguientes categorías: proctitis (limitada al recto), proctosigmoiditis (recto y colon sigmoides), colitis izquierda (desde el recto hasta el ángulo esplénico) o pancolitis (se extiende más allá del ángulo esplénico).

Los pacientes con CU presentan síntomas muy variados, los más comunes incluyen diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, urgencia y tenesmo rectal. En casos más graves, la fiebre y la pérdida de peso pueden ser signos clínicos significativos. Las características clínicas tienden a diferir de acuerdo a la extensión de la enfermedad, los pacientes con proctitis frecuentemente manifiestan síntomas locales como diarrea sanguinolenta y tenesmo rectal, mientras que aquellos con colitis extensa usualmente manifiestan un mayor número de deposiciones diarreas, pérdida de peso, sangrado rectal clínicamente significativo y dolor abdominal.

Los síntomas típicamente inician de manera lenta e insidiosa, y han estado presentes por semanas a meses antes de buscar atención médica, sin embargo una proporción significativa de pacientes consultan con una presentación más aguda y grave de la enfermedad: dolor abdominal intenso, múltiples deposiciones diarreas y fiebre.

La CU está asociada con un número significativo de manifestaciones extra-intestinales que afectan principalmente la piel, las articulaciones, los ojos, el sistema hematopoyético y el hígado.

Clasificación de la gravedad

Aunque no existen índices de gravedad universalmente aceptados, el que más se utiliza es *Truelove y Witts*, que categoriza a la CU como enfermedad leve, moderada grave, basado en una combinación de hallazgos clínicos y parámetros de laboratorio. Estos criterios son confiables y simples, pueden ser utilizados para dirigir la terapia de los pacientes (Tabla 1).

Diagnóstico

No existe una "prueba de oro" para el diagnóstico definitivo de la CU, por lo tanto, este debe basarse en la combinación de historia médica,

evaluación clínica, criterios endoscópicos e histológicos. Siempre deberá excluirse causas infecciosas y no infecciosas antes de realizar el diagnóstico definitivo.

En los pacientes que se presentan con el primer episodio de CU la colonoscopia con biopsias usualmente es suficiente para confirmar el diagnóstico. La colonoscopia identifica la extensión y actividad endoscópica de la enfermedad. En algunos casos puede observarse un área de inflamación aislada en el ciego, frecuentemente alrededor del orificio del apéndice, la cual no cambiará el diagnóstico hacia EC. Es importante diferenciar las características endoscópicas de la CU y la EC (Tabla 2).

Tabla 1. | **Criterios de Truelove y Witts para clasificar la gravedad de CU**

Variable	Leve	Moderada	Grave
Deposiciones sanguinolentas por día	4 o menos	5 – 6	Mayor a 6
Temperatura (grados centígrados)	Afebril	Afebril	Mayor de 38
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	Menos de 90	Menos de 90	Mayor de 90
Hemoglobina (gr/l)	Mayor de 11	10.5 – 11	Menor de 10.5
Velocidad de sedimentación (mm/h)	Menor de 30	Menor de 30	Mayor a 30

Tabla 2. | **Diferenciación endoscópica de CU y EC**

Característica	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Distribución	Inflamación difusa que se extiende proximalmente desde el recto hasta el colon	Parches (asimétrica) desde la boca hasta el ano, compromiso íleo-cólico predominantemente
Inflamación	Eritema difuso, pérdida del patrón vascular normal, friabilidad de la mucosa	Focal y asimétrica, menor friabilidad de la mucosa
Ulceración	Ulceras pequeñas en una mucosa difusamente inflamada, ulceras profundas en enfermedad severa	Ulceración lineal o serpinginosa, mucosa intermedia normal
Lumen colónico	Frecuentemente estrecho en enfermedad crónica; colon tubular; las estenosis son raras	Las estenosis son frecuentes

En los pacientes con recaídas de la enfermedad, la colonoscopia puede ser realizada con el intestino no preparado, ya que los signos de CU son detectados sin necesidad de utilizar enemas. La rectosigmoidoscopia es el procedimiento de elección en pacientes con enfermedad grave, pues disminuye el riesgo de perforación intestinal.

La biopsia es confirmatoria y típicamente reporta colitis crónica activa limitada a la mucosa, con diferentes grados de infiltración por linfocitos, células plasmáticas y granulocitos, con distorsión de la arquitectura de las criptas, disminución de mucina, y eventualmente criptitis y abscesos crípticos.

La gravedad de la inflamación en el examen histológico y en la evaluación endoscópica en ocasiones no coincide, por ejemplo los hallazgos histológicos pueden indicar enfermedad grave en un paciente con enfermedad endoscópica quiescente.

En los pacientes con episodios graves de CU se les debe realizar radiografía simple de abdomen, ya que la presencia de neumoperitoneo es diagnóstico de perforación intestinal. Además la radiografía suministra información considerable con respecto a la extensión de la enfermedad, y la presencia de dilatación colónica marcada es sugestiva de colitis fulminante o megacolon tóxico. La tomografía contrastada de abdomen ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico para detectar complicaciones de la enfermedad.

Adicionalmente debe solicitarse hemograma, azoados, perfil hepático, PCR, VSG y electrolitos séricos para evaluar complicaciones asociadas. Los estudios de materia fecal deben ser obtenidos para descartar otras causas de diarrea. Las anomalías en los laboratorios son más comunes a medida que incrementa la gravedad de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Una variedad de enfermedades inflamatorias y no inflamatorias del colon se parecen a la CU y es necesario considerarlas para establecer el diagnóstico correcto. En la Tabla 3 se describen las condiciones clínicas más frecuentes para realizar el diagnóstico diferencial.

Tabla 3. | **Diagnóstico diferencial de CU**

<ul style="list-style-type: none"> ● Colitis infecciosa ● Colitis de Crohn ● Colitis microscópica ● Colitis eosinofílica ● Colitis por radiación ● Colitis pseudomembranosa ● Úlcera rectal solitaria 	<ul style="list-style-type: none"> ● Infestación parasitaria ● Colitis indeterminada ● Colitis aguda autolimitada ● Colitis linfocítica ● Colitis medicamentosa ● Colitis isquémica ● Colitis inducida por enemas
--	--

Tratamiento de la colitis ulcerativa grave

El caso clínico corresponde con una CU grave. El 20% de los pacientes con la enfermedad presentará uno de estos episodios durante el curso de la enfermedad.

El primer paso para el manejo es la identificación temprana de que estamos ante un caso grave de CU, pues esta condición es potencialmente mortal. Además de las medidas generales de atención, deben descartarse sistemáticamente infecciones superpuestas y se debe administrar tromboprolifaxis. El manejo específico consiste en la administración de glucocorticoides y fármacos de rescate. Igualmente, se debe definir el tratamiento quirúrgico con colectomía para prevenir complicaciones mayores en los casos que esté indicada.

Se recomienda el siguiente abordaje sistemático, Figura 1:

1. Descartar infecciones concomitantes mediante microscopía y cultivos de materia fecal, pruebas de ELISA y de reacción de cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés). Se debe usar un método para la detección de *Clostridium difficile*, ya que confiere un riesgo adicional de colectomía y muerte. En caso de encontrarse un patógeno debe procederse con su tratamiento específico. En este punto podría realizarse una sigmoidoscopia flexible con biopsia si se quiere descartar colitis por citomegalovirus (CMV), ya que puede simular una crisis de la enfermedad y puede ser el responsable de una falla terapéutica con el uso de esteroides hasta en el 10% de los casos.

Es importante mencionar dos aspectos clínicos en este punto: el uso de antidiarreicos debería evitarse ante el riesgo teórico de megacolon tóxico. Además, a pesar de que la realización de una colonoscopia total en manos expertas es segura, no se realiza normalmente en el momento agudo, ya que no cambia el manejo clínico y puede producir una perforación en pacientes con úlceras profundas.

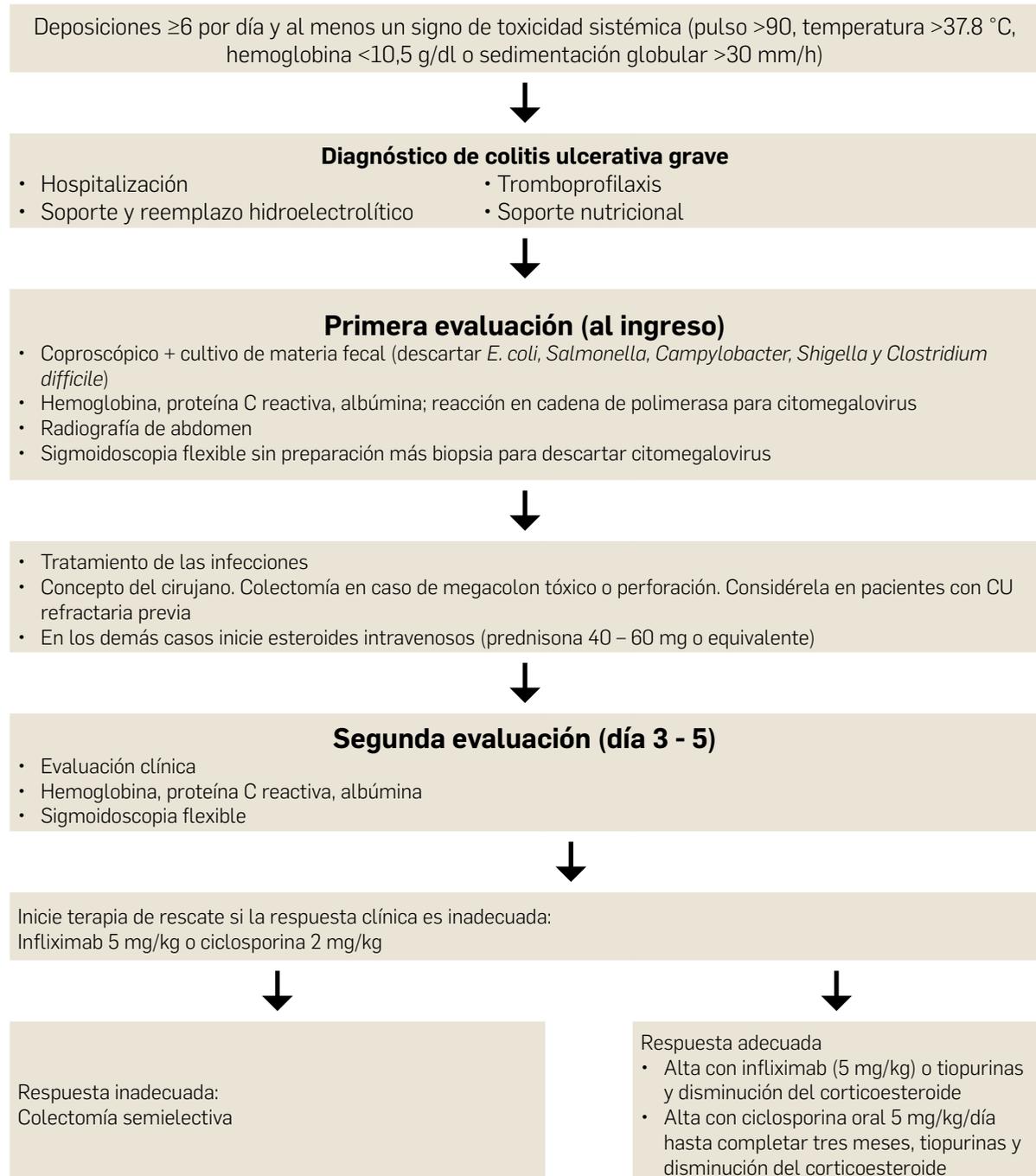
2. Administrar tromboprolifaxis. Los pacientes con Ell tienen más riesgo de presentar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, con el doble de riesgo de mortalidad. Si bien parece haber un riesgo de eventos trombóticos hasta tres meses después de la hospitalización por un episodio de colitis grave, no existe ninguna recomendación actual sobre la continuidad de esta terapia por fuera del hospital.
3. La vía de alimentación debe ser oral excepto en los casos que hay megacolon tóxico o íleo parálítico. Con respecto al uso de antibióticos,

solo deben administrarse aquellos que sean específicos contra los patógenos aislados como en el caso de *C. difficile* o CMV, ya que su empleo como terapia adyuvante no ha demostrado utilidad clínica.

4. Después de este manejo inicial y tras haber descartado megacolon tóxico o perforaciones con una radiografía de tórax, debe procederse con el uso de glucocorticoides, ya que son la piedra angular en el tratamiento de la CU grave. La dosis de prednisolona es de 40 a 60 mg por día o su equivalente. Con esta terapia hay mayor remisión clínica y disminución de la mortalidad comparada con placebo. No se recomiendan dosis mayores a 60 mg de Metilprednisolona ni más de diez días de duración.

La respuesta a los glucocorticoides es clínica, paraclínica, imagenológica y endoscópica. La detección temprana de la falla terapéutica es muy importante, ya que determina el uso de terapia de rescate, ya sea médica o quirúrgica. En la actualidad existen varios índices y marcadores que predicen el fracaso terapéutico con esteroides que normalmente se aplican entre el día tres y cinco del inicio de la terapia. En la práctica pueden usarse el modelo predictivo de Oxford, el índice Escocés y el índice Sueco de colitis fulminante, casi todos ellos predicen el 85% de probabilidad de colectomía durante la hospitalización. Adicionalmente, algunos marcadores individuales como la PCR y la albúmina; hallazgos radiológicos como la observación de islas mucosas, la dilatación del colon por encima de 5,5 cm o del intestino delgado por encima de 3 cm; y puntajes endoscópicos basados en el patrón vascular, la presencia de sangrado, erosiones y úlceras también brindan información sobre la respuesta a los corticoides. En

Figura 1. **I Algoritmo para el manejo de la colitis ulcerosa**



cualquier caso, la falla terapéutica debe ser evaluada en un ambiente multidisciplinario, especialmente cuando la colectomía es el tratamiento que está indicado.

5. En caso de determinarse falla terapéutica con los esteroides y en ausencia de indicación quirúrgica, puede procederse con el uso de inhibidores de la calcineurina, especialmente, con ciclosporina a dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa durante la hospitalización. El escenario ideal para el uso del fármaco es en pacientes que no han usado tiopurinas, ya que a largo plazo la estrategia terapéutica consiste en el uso combinado de ambos fármacos por vía oral más glucocorticoides por tres meses. En consecuencia, después del alta se prescribe azatioprina, ciclosporina oral a dosis de 5 mg/kg y glucocorticoides. Al cabo de tres meses se retira la ciclosporina y en ese mismo periodo de tiempo se va disminuyendo paulatinamente la dosis del esteroide hasta lograr control óptimo de la enfermedad, bien sea con azatioprina sola o combinada con dosis bajas de glucocorticoides. Durante este lapso de tiempo las concentraciones de ciclosporina deben estar entre 150 y 250 mg/ml. El tacrolimus, otro inhibidor de calcineurina, también ha sido usado como terapia puente. Los efectos adversos que deben vigilarse con el uso de ciclosporina son las parestesias, hipokalemia, hipomagnesemia, hipertricosis, hipertensión, infecciones por oportunistas como *Aspergillus* o *Pneumocystis* y más infrecuentemente convulsiones.
6. El otro fármaco que puede usarse en la CU refractaria es el infliximab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF, por su sigla en inglés). La dosis de este fármaco es más alta de la habitual, pues los pacientes con CU grave tienen pérdidas intestinales de proteínas y

mayor expresión de metaloproteinasas, lo cual depura más rápidamente el fármaco. Se usa una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa y se ajusta la dosis según la concentración de PCR como indicador indirecto de la actividad inflamatoria intestinal. Si al tercer día la concentración de PCR no es menor de 50 mg/l se aumenta la dosis del fármaco de manera empírica, pues no hay estudios farmacocinéticos hasta la fecha que sostengan esta hipótesis, sin embargo, hay varios en curso.

Existe debate entre la selección de los inhibidores de calcineurina y los anti-TNF como terapia de rescate y, hasta ahora, los ensayos clínicos y metaanálisis que existen no muestran diferencias con respecto a eficacia, eventos adversos, colectomía ni mortalidad. Por lo tanto, su uso depende de la comodidad del clínico con el fármaco, la preferencia del paciente y su disponibilidad en el medio.

7. Por último, existe el abordaje quirúrgico como medida de rescate y debe ser considerado de manera multidisciplinaria entre el gastroenterólogo, el cirujano y el paciente. La decisión de cirugía debe ser evaluada rápidamente en el transcurso de la enfermedad, ya que los retrasos en su realización se asocian con más casos de complicaciones posoperatorias. Algunas consideraciones para tener en cuenta este procedimiento son la presencia de megacolon tóxico, perforación, sangrado refractario, respuesta inadecuada al manejo médico, colitis ulcerativa crónica activa con resistencia previa al uso de tiopurinas y anti-TNF.

Lecturas recomendadas

1. Hindryckx P, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from patho physiology to clinical management. *Nature Review Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13:13–27.
2. Baños F, Grillo CF, Galiano M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2015;30. Suplemento 1.
3. Bressler B, Marshall J. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148:1035–1058.
4. Feuerstein J, Cheifetz S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(11):1553-1563.
5. Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World Journal Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014;5(4): 579-588.
6. Katz S. My treatment approach to the management of ulcerative colitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(8):841-853.
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380:1606–19.
8. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1713-25.

El ensayo clínico

aproximación a su validez e interpretación

Joaquín Rodelo Ceballos

MD MSc. Internista, Nefrólogo y Epidemiólogo, Universidad de Antioquia. Profesor Asistente, Universidad de Antioquia

Introducción

El ensayo clínico aleatorizado o experimento clínico (ECA o RCT en inglés) es considerado el mejor método epidemiológico para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica o preventiva. Es indispensable comprender los fundamentos teóricos y del diseño de este tipo de estudios para poder interpretar correctamente los resultados, la validez y aplicabilidad de los mismos.

Los estudios epidemiológicos son clasificados, según se asigna la exposición, en experimentales y observacionales. La característica principal de los RCT es que el investigador asigna en forma aleatoria la exposición o intervención de interés; su objetivo es determinar si la intervención asignada al azar (variable independiente) modifica algún desenlace (variable dependiente). Existen ensayos clínicos en los cuales no se asigna la intervención en forma aleatoria conocidos como cuasi-experimentales (quasi-rct). Según la temporalidad, estos estudios son de carácter prospectivo y según el número de observaciones sucesivas realizadas durante el periodo de estudio son longitudinales. A diferencia de los diseños observacionales, donde los criterios de selección de la población se basan en la presencia del desenlace (casos y controles) o exposición (cohorte), en los estudios experimentales generalmente se incluyen poblaciones homogéneas que puedan ser comparables en cuanto a la severidad de la enfermedad, características sociodemográficas y cointervenciones, permitiendo que la diferencia en los desenlaces evaluados sólo sea atribuible a la intervención estudiada.

Características metodológicas de los RCTS

La pregunta de investigación: Todo RCT debe exponer claramente la pregunta que se desea resolver. La pregunta deberá tener 4 componentes claros y explícitos (PICO):

- P. La población que será estudiada (criterios de inclusión y exclusión). Esto nos define a quien podremos extrapolar los resultados.
- I. La intervención que se desea evaluar.
- C. La intervención con que se compara (Placebo o Manejo estándar)
- O. El desenlace o los desenlaces que se utilizarán para comparar los resultados (Outcomes).

Tamaño de la muestra: Número de sujetos necesarios para garantizar que pueda encontrarse una diferencia clínicamente significativa con un resultado estadísticamente válido. Para su cálculo se tiene en cuenta la frecuencia esperada del desenlace en el grupo control, la diferencia con la frecuencia del desenlace esperada en el grupo de intervención y las probabilidades aceptables de cometer errores tipo I y tipo II.

Error tipo I denominado también **error de tipo alfa** (α) o **falso positivo**, es el que se comete cuando el investigador no acepta la hipótesis nula siendo esta verdadera en la población. *Es decir encuentra diferencias que no existen.*

Error tipo II, **error de tipo beta** (β) o **falso negativo** (donde β es la probabilidad de que exista este error), se comete cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula siendo esta falsa en la población o sea que **ha sido incapaz de encontrar una diferencia que existe en la realidad**. Se considera aceptables β entre 5 y 20%.

El poder estadístico representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es realmente falsa, $1 - \beta$. En la mayoría de los RCT el poder está entre el 80 y 90%.

“Aleatorización”: El propósito primario de la asignación al azar es garantizar que la posible inferencia causal observada al final del estudio no se deba a otros factores. Los grupos deberán ser similares en sus características conocidas y desconocidas antes de ser asignados a la intervención estudiada. En estudios con un tamaño de muestra reducido, pueden emplearse las técnicas de asignación estratificada o por bloques que permiten aumentar la probabilidad de formar grupos similares.

Cegamiento o enmascaramiento: Son las medidas tomadas por los investigadores en el protocolo para evitar el conocimiento del tratamiento asignado, el curso del tratamiento y la evaluación del estatus de los sujetos de estudio. Existen 3 niveles de cegamiento:

- a. **Simple Ciego:** El sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.
- b. **Doble ciego:** Tanto el sujeto como el investigador (y patrocinador) desconocen el grupo de tratamiento.
- c. **Triple ciego:** Significa un ensayo doble ciego que mantiene blindado el análisis de los datos, hasta una etapa determinada del estudio.

Seguimiento: Se especifica el tiempo de seguimiento y se justifica su duración de acuerdo a la frecuencia de eventos o desenlaces esperados en el tiempo.

Análisis de los RCTS

Una vez tengamos que analizar un RCT para nuestra práctica diaria debemos realizar 2 cosas:

- a. Análisis de la calidad del RCT (Validez interna)
- b. Análisis de los resultados obtenidos incluyendo su relevancia clínica y si son o no extrapolables (Lectura crítica).

Validez interna

Existen múltiples escalas y listas de chequeo que se han utilizado para evaluar la validez y la "calidad" de los RCT. Estas escalas y listas incluyen entre 3 y 57 elementos y para completarlas se necesita entre 10 y 45 minutos. Una de las escalas más utilizadas, por su sencillez, para evaluar la calidad de los ensayos clínicos es la de *Jadad*. (Tabla 1).

Muchos de los instrumentos para esta medición tienden a confundir la calidad de los informes con la validez del diseño y la realización de un ensayo clínico. La declaración CONSORT (Recomendaciones de las Normas Consolidadas para los Informes de los Ensayos Clínicos) es un conjunto de recomendaciones que pretende

uniformar la información que deben incluir todas las publicaciones de ensayos clínicos, incluyendo una lista de comprobación y un diagrama de flujo. La lista de comprobación contiene 21 puntos en relación con los métodos, resultados y discusión del informe de un ensayo clínico, identificando los puntos claves para evaluar la validez interna y externa del informe. El diagrama de flujos del ensayo permite extraer información sobre el progreso de los pacientes que participaron en el mismo.

Lectura Crítica

El Grupo de Trabajo en Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de *McMaster* publicó en la revista *JAMA* en 1993 una serie de artículos titulados "Guías para usuarios de la literatura médica"; presentando un conjunto de guiones para ayudar a los clínicos a evaluar los distintos tipos de artículos científicos.

Tabla 1. | **Validación de ensayos clínicos**

Escala de validación de ensayos clínicos	Puntuación
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	
¿Es adecuado el método de aleatorización? Si se describió y es adecuado el método para generar la secuencia de aleatorización (**)	
¿Es adecuado el método de doble ciego? Si las condiciones de enmascaramiento son adecuadas (**)	
TOTAL	
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

Se analizan los principales puntos a tener en cuenta durante la lectura crítica de un RCT (Tabla 2).

Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos:

Se trata de responder a dos interrogantes: ¿Se ha tenido en cuenta a todos los pacientes en los resultados?, y ¿Se ha realizado un seguimiento completo de los pacientes? En teoría los grupos formados por la asignación aleatoria tienden a ser comparables por lo tanto

todos los pacientes que los componen deben ser seguidos y tenidos en cuenta al finalizar el estudio, a pesar que durante el desarrollo de los RCT se producen siempre pérdidas de pacientes. Si no se hace así, los sujetos que finalizan el estudio pueden formar grupos que no sean similares, de forma que la comparación de las respuestas observadas no sea imparcial. Se conocen como pérdidas post-aleatorización a aquellos pacientes que abandonan o son retirados del estudio una vez que se les ha asignado el tratamiento. Las pérdidas post-aleatorización incluyen:

a. Los abandonos (“Drop out”): Son los pacientes incluidos en un ensayo clínico

Tabla 2. | **Lectura crítica de un ensayo clínico**

Valoración de la Validez ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?	
Clara definición de los objetivos	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
Asignación aleatoria	¿Fue aleatoria la asignación de pacientes al tratamiento? ¿Se ocultó la asignación aleatoria?
Seguimiento adecuado y análisis por intención a tratar	¿Se tuvieron en cuenta todos los pacientes al momento del análisis?
Diseño Ciego	¿Se mantuvieron “ciegos” respecto al tratamiento, tanto los médicos como los pacientes, durante el estudio?
Similitud de las características basales	¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?
Igualdad de tratamiento de los diferentes grupos (Salvo la intervención estudiada). Cointervenciones	¿Fueron tratados todos los grupos de forma similar, aparte de la intervención experimental?
Valoración de la importancia ¿Cuáles son los resultados?	
Magnitud del efecto	¿Cuál es la magnitud del efecto del tratamiento?
Precisión de los resultados	¿Cuán precisos son los resultados?
Valoración de la Aplicabilidad ¿Son aplicables los resultados del ensayo?	
Reproducibilidad de los resultados	¿Son aplicables los resultados a mi paciente?
Análisis de los resultados clínicamente importantes	¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?
Relación entre beneficios, perjuicios y costos	¿Merecen la pena los beneficios frente a los perjuicios y costos?

(Adaptado de Jiménez 1997, Guyatt 1995) Guía JAMA

que no quieren o no pueden continuar en el estudio ni en el seguimiento.

- b. Las retiradas (“Withdrawal”): Son los pacientes que son obligados a abandonar el estudio por presentar ciertas circunstancias especificadas en el protocolo (como la aparición de nuevos criterios de exclusión, reacciones adversas graves, etc) pero en los que sí es factible y necesario su seguimiento.
- c. Pérdida de seguimiento (“loss to follow-up”). Son los pacientes incluidos en el estudio, que no realizan los controles indicados y de los que no se obtienen datos de su seguimiento.
- d. Desviación del protocolo. Son los pacientes que por distintas circunstancias no siguen el protocolo asignado (incumplimientos terapéuticos, cambio de brazo por error).

Todas las pérdidas post-aleatorización deben aparecer reflejadas en el informe del ensayo clínico. Si sus características difieren de las de los sujetos que finalizan el estudio o si se produjeron por motivos relacionados con las intervenciones del estudio, su exclusión del análisis podría invalidar las conclusiones.

Tipos de Análisis:

-Análisis por intención de tratar. “Intention-to-treat analyses” (ITT). Es el análisis que incluye “a todos los pacientes en los grupos a los que fueron aleatoriamente asignados, independientemente de que cumplieran o no los criterios de inclusión, independientemente del tratamiento que realmente recibieran e independientemente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo”. Este tipo de análisis evita sesgo de comparación.

-Análisis por intención de tratar modificado. “Modified Intention-to-treat analyses” (MITT): Consiste en un subconjunto de la po-

blación ITT donde se permite la exclusión de algunos sujetos asignados al azar de una manera justificada, ej: Cuando no disponemos del diagnóstico de la enfermedad antes de la aleatorización o del comienzo del tratamiento.

-Análisis “per protocol” (PP). Estudian sólo los pacientes de ambos grupos que han seguido totalmente el protocolo. El análisis PP tiende a medir la eficacia de la intervención, para cuya evaluación conviene incluir sólo a los pacientes que han estado realmente expuestos a los tratamientos planificados.

En general los resultados ITT serán más similares a los que podemos esperar cuando se aplica el fármaco en la práctica diaria que los análisis MITT y los PP. El ITT refleja lo que ocurre realmente en la vida real en que se dan circunstancias como diagnóstico incorrecto, falta de adhesión al tratamiento, etc.

Comparabilidad inicial de los grupos:

Los grupos deben ser similares en todo excepto en el tratamiento que reciben. Debe haberse evaluado la comparabilidad inicial de los grupos por los factores pronósticos, ya que la asignación aleatoria no asegura totalmente que se haya producido una distribución equilibrada de todas las variables relevantes, especialmente cuando el número de sujetos no es elevado. Si los grupos presentan algunas diferencias importantes por algún factor fuertemente asociado con el pronóstico, aunque no sea estadísticamente significativa, la validez del estudio puede verse comprometida. Adicionalmente la comparabilidad de los grupos debe mantenerse a lo largo de todo el seguimiento y este debe ser igual en todos los brazos del RCT.

Variables intermedias, vicariantes o subrogadas:

Muchos ensayos clínicos cuantifican los resultados de eficacia mediante una variable intermedia. Las variables intermedias deben reflejar el resultado final de forma convincente, de lo contrario la fortaleza de las conclusiones se debilita. La variable intermedia debe presentar una asociación consistente, fuerte e independiente con el desenlace clínico.

¿Cuáles son los resultados? Formas de expresión de los resultados en los RCTS:

La decisión sobre si un tratamiento es o no más eficaz que el de referencia no debe basarse exclusivamente en el resultado de una prueba de significación estadística (Valor p). Si el lector solo conoce el valor de p , sabrá si el estudio ha demostrado o no que existe un efecto desde lo estadístico pero no si éste es importante en la clínica. Por ejemplo con tamaños de muestra suficientemente grandes se pueden demostrar pequeñas diferencias estadísticamente significativas sin relevancia clínica. Es fundamental que el artículo proporcione una estimación de la magnitud del efecto del tratamiento y una estimación de la precisión con sus intervalos de confianza para que el lector pueda evaluar si es un efecto de importancia clínica.

A. Forma de presentar la magnitud del efecto.

Las formas habituales de presentación de resultados son:

Medidas absolutas:

- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)
- Número Necesario a Tratar (NNT)

Medidas relativas:

- Reducción Relativa del Riesgo (RRR)
- Riesgo relativo del grupo tratamiento respecto al grupo control (RR)
- Odds ratio (OR)

Muchas veces los resultados en las publicaciones, se expresan en medidas relativas, sobre todo la Reducción del Riesgo Relativo (RRR), ya que de esta forma se obtienen valores más espectaculares y aparentes. También con frecuencia se usan el Riesgo Relativo (RR) y el *Odds Ratio* (OR) que se han incorporado como elementos de expresión de resultados no sólo en los estudios observacionales, sino también en los RCT y en los meta-análisis.

El Riesgo Relativo (RR) es la relación entre dos riesgos absolutos. Es el resultado de la división de la proporción de incidencia (o riesgo absoluto) en el grupo expuesto entre el grupo no expuesto. Su valor está entre $0 \rightarrow 1 \rightarrow \infty$. Un valor de 1 significa que ambas incidencias son iguales, y por lo tanto no hay efecto de la intervención sobre el desenlace. Valores menores de 1 indican que la intervención es un factor protector siempre y cuando el desenlace medido sea "negativo", tal como mortalidad, morbilidad, recaída, efectos adversos, etc. Por el contrario valores > 1 indican que la intervención es un factor de riesgo siempre y cuando el desenlace sea "negativo". Para desenlaces "positivos" (curación, supervivencia, etc.), valores > 1 indican que la intervención es más efectiva en conseguir tales desenlaces. Por el contrario valores < 1 indican que la intervención es inefectiva.

Las medidas absolutas se basan en calcular la diferencia entre frecuencias del resultado observado en cada grupo de sujetos, mientras que las medidas relativas se basan en el cociente entre dichas frecuencias, cuantificando cuántas veces es más probable que ocurra un suceso en un grupo que en otro.

Tabla 3. | **Ejemplo: Forma de presentar los datos de eficacia de un ensayo clínico**

Ejemplo sobre resultados de **curaciones** en un ensayo clínico en que el Grupo A corresponde al grupo control y Grupo B al grupo intervención.

Fórmula	Terminología	Cálculo y resultado
A	Riesgo (incidencia, proporción) grupo control o riesgo base	Ejemplo $15/100 = 15\% = 0,15$
B	Riesgo (incidencia, proporción) grupo intervención	Ejemplo $20/100 = 20\% = 0,2$
B - A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible)	$0,2 - 0,15 = 0,05$
$1 / (B-A)$	NNT (Numero Necesario a Tratar). Es decir que es igual a $1/RAR$	$1/(0,2-0,15) = 1/0,05 = 20$
B / A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	$0,20 / 0,15 = 1,33$
B' / A'	OR (Odds ratio)	$20/80 : 15/85 = 0,25/0,176 = 1,42$
$[(B-A) / A] \times 100$	RRR (Reducción Relativa del Riesgo). Es decir que es igual a $1-RR$	$[(0,2-0,15) / 0,15] \times 100 = 33\% = 0,33$

Odds de B = B' = casos/no casos grupo intervención: $20/80 = 0,25$
 Odds de A = A' = casos/no casos grupo control: $15/85 = 0,176$

Nota: En este ejemplo no se tiene en cuenta el signo + ó - de la diferencia (A-B) o de la diferencia (B-A). Lo importante es referirlo a la variable del estudio (mortalidad, curaciones, etc) y comprender si aumenta o disminuye el riesgo respecto al grupo control.

Tomado Referencia 9.

La RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible) es la forma más simple de expresar la diferencia de eficacia entre los grupos estudiados. Es la diferencia de proporciones de un evento entre el grupo control y el grupo intervención. Los datos básicos de proporción o incidencia del evento de cada grupo estudiado y su diferencia o RAR nos informan de una forma simple de la magnitud de la diferencia en eficacia. La RAR debe conocerse antes de tomar decisiones sobre la ventaja de un fármaco y sobre que pacientes deben tratarse.

El NNT es el número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad adicional de eficacia. El NNT, es un dato fácil de obtener de los resultados de los ensayos clínicos, siempre y cuando la medida de eficacia venga expresada en forma de una variable binaria. El $NNT = 1/RAR$. Si la RAR lo expresamos en porcentaje, entonces $NNT = 100/RAR$.

Tabla 4. | Cálculo del Número necesario de pacientes a tratar (NNT)

El NNT es el inverso de la reducción del riesgo absoluto (1/RAR) y se puede calcular a partir de los resultados de eficacia de un ensayo clínico, aplicando una sencilla fórmula.

Número Necesario a Tratar

$$\text{NNT} = \frac{100}{b-a}$$

Resultados de un ensayo clínico:

a: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con placebo o con el fármaco de referencia con resultados de eficacia (brazo control).

b: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con el nuevo fármaco con resultados de eficacia (brazo experimental).

b-a: Reducción del riesgo absoluto (RAR) expresado en porcentaje.

Tomado referencia 9.

La expresión de los resultados exclusivamente como medidas relativas, hecho que ocurre a menudo al difundir las conclusiones de un ensayo clínico, puede resultar tendenciosa y hacer que se sobrevalore el efecto beneficioso real de un tratamiento. El problema está en que las medidas relativas no tienen en cuenta el riesgo basal o de partida de los pacientes, y por ello no permiten diferenciar los grandes beneficios de los pequeños (Ver tablas 5 y 6).

El RRR es la diferencia en las proporción de eventos entre el grupo control y el de tratamiento, dividido por la proporción de eventos en el grupo control: $[(B-A) / A] \times 100$

Tabla 5. | Ejemplo de RAR y RRR (Magnificación usando el RRR).

Si un fármaco disminuye la mortalidad de un 6 % a un 3 %, podemos decir realmente que :

- Ha disminuido la mortalidad un 3 % en términos absolutos (6% -> 3%) (RAR).

- Ha disminuido la mortalidad un 50 % en términos relativos (6% -> 3%) (RRR).

- Ha aumentado la supervivencia del 94 % al 97%, es decir un 3 % en términos absolutos (RAR).

En todos los casos decimos la verdad.

Por ello es mejor hablar en términos de RAR (Reducción absoluta del riesgo), que todos entendemos de forma más clara y precisa.

Tomado de referencia 9

Tabla 6. | Medidas del efecto de un tratamiento en función del riesgo basal de los sujetos del grupo control, suponiendo riesgos basales de 40%, 20%, 10 % y 5 %.

	Riesgo basal del grupo control			
	40 %	20 %	10 %	5 %
Incidencia en el grupo tratado	30 %	15 %	7,5 %	3,75 %
RRR (Reducción Relativa del Riesgo)	25 %	25 %	25 %	25 %
RAR (Reducción Absoluta del Riesgo)	10 %	5 %	2,5 %	1,25 %
NNT (Número Necesario a Tratar)	10	20	40	80

Tomado Referencia 9.

B. Precisión con que se estima el efecto.

Toda expresión de la magnitud del efecto debe acompañarse de sus respectivos IC (90, 95, 99%), siendo el más usual del 95%, ya que nos informan acerca del grado de incertidumbre y nos dicen con una confianza determinada (por ejemplo 95%)

entre que valores se encuentra el efecto verdadero o real de la intervención. En otras palabras, si se repite el estudio en idénticas condiciones en 95 de 100 veces el estimado puntual se encontrará entre los límites del intervalo calculado. La precisión expresada por la amplitud de dicho intervalo está muy relacionada con el tamaño de la muestra, cuanto mayor sea el número de sujetos, mayor es la precisión y más estrecho el intervalo de confianza. EL IC cuando se emplea como medida del efecto en una diferencia como RAR o RRR, si el IC del 95 % incluye el valor 0, se concluirá que el resultado

no es estadísticamente significativo. Si por el contrario excluye el valor 0, se concluirá que la diferencia es estadísticamente significativa. Cuando el IC se aplica a la estimación de un RR o un OR, no se presentan diferencias estadísticamente significativas cuando el IC 95% incluye el valor 1. Además de saber si el resultado es o no estadísticamente significativo, el IC permite conocer entre que límites es probable que se encuentre la verdadera magnitud, y ver si incluye o excluye el mínimo valor considerado de relevancia clínica.

Puntos Claves	
Validez Interna	<p>Escala de <i>Jadad</i>.</p> <p>¿Los grupos eran comparables al inicio del estudio?</p> <p>¿Los grupos fueron seguidos y tratados de la misma forma?, excepto el tratamiento de estudio? ¿se detuvo el estudio prematuramente?</p> <p>¿Se emplea un desenlace intermedio o un desenlace duro? ¿En el primer caso está validado?</p>
Tamaño de Muestra	¿EL RCT reclutó los pacientes que había presupuestado?
¿El comparador es adecuado?	¿Es adecuado en cuanto a dosis, posología, duración de tratamiento? ¿El comparador ha demostrado eficacia? ¿El diseño del estudio es similar al que demostró eficacia con el fármaco de referencia con el que se compara?
RCT superioridad>equivalencia>inferioridad ¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	<p>Valor delta ¿Es este margen válido?</p> <p>Este valor debe ser considerado por los clínicos del área como válido.</p>
¿El seguimiento ha sido completo?	¿Es el % de pérdidas muy elevado?: como orientación en un estudio de superioridad se considera aceptable hasta un 20 %, en un estudio de equivalencia debe ser menor, se podría considerar aceptable hasta un 5-10 %.
¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también "per protocol"?	¿Los resultados de los dos análisis dan el mismo o similar resultado?
¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Para que el margen sea válido, la diferencia y su IC 95% ha de ser inferior a la mínima diferencia de relevancia clínica.
Aplicabilidad	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	¿La práctica asistencial ensayada es factible?

Lecturas Recomendadas

1. Ruiz A, Morillo L. Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada. 2004; 14:233-265.
2. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martinez E, Gutierrez-Castrillon P, et al. Ensayos Clínicos aleatorizados: Variantes, Métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud pública de México 2004; 46: 559-584.
3. Tello-Royloa C. Lectura crítica de un ensayo clínico. www.murciasalud.es/archivo.php?id=136616.
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.
5. Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270 2598-2601.
6. Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271:59-63.
7. Cobos-Carbo A, Augustovski F. Declaracion CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc). 2011;137(5):213-215. Ver más en: www.consort-statement.org.
8. Donado J. DEL RR DEL ECG AL RR DEL RCT: Una aproximación a la interpretación de los resultados del RCT para clínicos no epidemiólogos. MED UPB 2004; 23(2):143 -152.
9. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologias/programamadre/index.html>.
10. Friedmand L, Furberg C, DeMets D, et al. Fundamentals of clinical trials 5Th edition 2015 Springer. DOI 10.1007/978-3-319-18539-2. ISBN 978-3-319-18538-5.



Conoce nuestra oferta

► <http://extension.medicinaudea.co> ◀

Centro de Extensión, Facultad de Medicina

☎ (+574) 219 69 40 - (+574) 219 69 47 ✉ cemedicina@udea.edu.co

📘 Educación Continua - Medicina UdeA 🌐 <http://medicina.udea.edu.co>