



XIX

Curso de **Actualización** en
Medicina Interna
Retos clínicos en Medicina Interna



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

XIX

Curso de **Actualización** en
Medicina Interna
Retos clínicos en Medicina Interna



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

© Universidad de Antioquia
Edición N° 19: abril de 2019/Medellín
Periodicidad anual

Departamento de Medicina Interna
Universidad de Antioquia
PBX: 219 24 20
Correo electrónico: medicinainterna@udea.edu.co

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

Edición:

Joan Camilo Piedrahita Mejía

Diseño y diagramación:

Sandra De Bedout R.
Publicaciones VID, obra de la Congregación Mariana

Hecho en Colombia / Made in Colombia

Prohibida su reproducción sin la autorización
de la Universidad de Antioquia

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

ISSN: en trámite

Con gran responsabilidad, los profesores y los residentes hemos dispuesto de un auténtico esfuerzo y trabajo disciplinado para mostrarles gran versatilidad de temas, reflejando en ellos, la diversidad y la riqueza de la medicina interna en los tópicos abordados.

La medicina ha alcanzado una inimaginable extensión de gran magnitud científica, que obliga al médico a navegar en un mar de conocimientos, donde a menudo es fácil perderse; la brújula es el orden sistemático del estudio y la consciencia de cada uno, como dice Sánchez Torres: no basta saber, sino además hacer bien lo que se sabe.

El curso de actualización en medicina interna *retos clínicos* busca ser una guía en el estudio del médico, proponiendo situaciones propias de la cotidianidad, plasmando posibilidades para una acción cuidadosa y responsable en la práctica médica y, siguiendo el marco de lo teórico, desea mostrarles actualizaciones en las diferentes áreas clínicas y del laboratorio, así como su aplicación en los diferentes contextos de la medicina interna.

Durante varios años, la Universidad de Antioquia se ha planteado dentro de sus obligaciones sociales la educación continua a la comunidad médica y es todo un honor hacer parte de este bonito acto, el de impartir enseñanzas. Deseamos que esta construcción de literatura científica sea de agrado y de gran utilidad para todos ustedes, de manera que logre contribuir tanto en su práctica clínica como académica.

Juliana Londoño Castillo

Jefe de residentes de medicina interna, Universidad de Antioquia

URGENCIAS

Alcalosis metabólica	14
Hemoptisis ¿qué es urgente y qué da espera?	21
Complicaciones agudas de la anemia de células falciformes	34
Fibrilación auricular de reciente diagnóstico	42
Emergencias hipertensivas	52
Manejo de la malaria	59
Urgencias oncológicas metabólicas	68
Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia	80
Falla hepática aguda	87
Rinosinusitis aguda	96

HOSPITALIZACIÓN

Enfoque diagnóstico del paciente con anemia hemolítica	106
Síndrome nefrótico	118
Infecciones no necrosantes de los tejidos blandos: un abordaje basado en casos clínicos	130
Organomegalias	139
Enfoque del paciente con gota	147
Hiperprolactinemia y prolactinoma	160
Enfoque del paciente con linfadenopatías	168
Enfoque del paciente con tirotoxicosis	178

CONSULTA EXTERNA

Antiagregación en dos escenarios: prevención primaria y prevención secundaria	192
Vitamina D: estado del arte	204
Enfermedad coronaria estable	214
Hipertensión arterial en pacientes ancianos	224
Leishmaniasis	232
Nódulo tiroideo	241
Aspectos clave en el tratamiento de las dislipidemias	247
Síndrome de intestino irritable	254
Escorbuto y pelagra: dos enfermedades aún vigentes	263
¿Cuándo y cómo insulinar a un paciente?	269
Mononucleosis infecciosa	274

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial: una herramienta subutilizada con excelente uso clínico	282
Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico	291
Uso adecuado de las troponinas	304
Interpretación de las variables respiratorias en la gasometría arterial	313
Uroanálisis	323
Enfoque del paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV	331
Nódulo pulmonar	342

ASESORES

Adriana Lucía Vanegas García

Médico internista, especialista en reumatología
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Alejandro Román González

Médico internista, especialista en endocrinología clínica y metabolismo
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Andrés Felipe Miranda Arboleda

Médico internista, especialista en cardiología clínica
Clínica Medellín de Occidente

Carlos José Atencia Flórez

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Cristina Sierra Vargas

Médico internista
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad Ces

Édison Muñoz Ortiz

Médico internista, especialista en cardiología clínica
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Héctor José Ortega Jaramillo

Médico internista, especialista en neumología
Clínica Cardio VID
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Huxlhey Braulio Cabrera García

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Jairo Alfonso Gándara Ricardo

Médico internista, especialista en cardiología clínica
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

James Samir Díaz Betancur

Médico internista, especialista en cardiología clínica
Clínica Las Américas

John Fredy Nieto Ríos

Médico internista, especialista en nefrología
Hospital Pablo Tobón Uribe
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

José Domingo Torres Hernández

Médico internista, especialista en hematología
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Leonardo Mejía Buriticá

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Lizeth Yamile Urrea Pineda

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Maycos Leandro Zapata Muñoz

Médico internista, especialista en oncología clínica
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Moirá Alejandra Rivas Ortega

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Natalí Uribe Pulido

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Octavio Muñoz Maya

Médico internista, especialista en hepatología clínica y trasplante hepático
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Óscar Julián Sepúlveda Pinto

Médico internista, especialista en cardiología clínica
Universidad Pontificia Bolivariana

Paula Andrea Valencia Rey

Médico internista, especialista en enfermedades infecciosas
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Roberto Benavides Arenas

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación, Clínica Universitaria Bolivariana
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana

Santiago Giraldo Ramírez

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Sebastián Gómez Jiménez

Médico internista
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Urgencias



Alcalosis metabólica

John Fredy Nieto Ríos

Internista, especialista en nefrología
Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe

Diana Carolina Bello Márquez

Pediatra, especialista en nefrología pediátrica
Clínica Las Américas

Introducción

Los trastornos del equilibrio ácido-base son muy comunes en la práctica médica y su adecuada interpretación facilita la búsqueda de la etiología y la instauración del manejo oportuno. Dentro de los cuatro trastornos primarios del equilibrio ácido-base, la alcalosis metabólica es el más olvidado, el que menos se diagnostica y, al que menor rigor científico se le apuesta cuando se maneja. Sin embargo, este trastorno bien enfocado puede ayudar al clínico a realizar un análisis integral de lo que está ocurriendo en el organismo y llegar a ciertos diagnósticos que estaban ocultos facilitando el tratamiento. Las principales causas de alcalosis metabólica son las pérdidas gastrointestinales y renales de cloro e hidrogeniones, o la administración iatrogénica de álcalis. Un interrogatorio dirigido, con análisis completo de los gases, los electrolitos séricos y un citoquímico de orina con electrolitos urinarios, es suficiente para diagnosticar la mayoría de las causas de alcalosis metabólica.

El pH sérico se debe mantener en concentraciones estrechas para el adecuado funcionamiento del organismo, el cual está determinado por la PaCO_2 regulado por el sistema respiratorio y la concentración sérica de bicarbonato (HCO_3^-) manejado por los riñones, ambos sistemas buscan establecer un mecanismo compensatorio para mantener un adecuado equilibrio ácido-base(1-3). Los valores séricos normales de los gases sanguíneos a nivel del mar son: $\text{pH} = 7,4$ ($\pm 0,02$) lo que equivale a una concentración de 40 nanomoles de hidrogeniones por litro de agua corporal; $\text{PaCO}_2 = 40$ mmHg (± 2) y $\text{HCO}_3^- = 24$ mmol/L (± 2)(4). A mayor altura sobre el nivel del mar, la PaCO_2 y el bicarbonato son

más bajos, sin afectarse el valor de pH, de ahí la importancia de consultar los valores ajustados de estos parámetros de acuerdo a la altura sobre el nivel del mar donde se ejerce la medicina. Es fundamental conocer que el bicarbonato sérico no es medido directamente por la máquina de gases, sino que es calculado a partir del pH y la PaCO_2 . Cuando la máquina de gases no muestra el valor del bicarbonato, este se puede calcular con la siguiente fórmula: bicarbonato = $24 \times (\text{PaCO}_2) / [\text{H}^+]$.

El aumento del pH sérico se define como alcalosis y la disminución como acidosis. Ambos pueden ser de origen metabólico o respiratorio. Ahora bien, el pH puede estar en rango normal en presencia de un trastorno ácido-base importante debido a la compensación esperada del sistema respiratorio o renal, según el caso(5).

Los riñones de una persona de 70 kg filtran aproximadamente 180 L/día de plasma y generan de 1,0 a 1,5 L de orina. En este proceso se filtran aproximadamente entre 4.000 y 4.500 mmol de bicarbonato ($180 \text{ L} \times 24 \text{ mmol/L} = 4.320 \text{ mmol}$). Todo este bicarbonato filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal de las nefronas, por tanto, en condiciones normales, no sale bicarbonato en la orina, lo cual explica el por qué el pH de este líquido es ácido (pH normal de la orina entre 4,5 y 5,5). Una dieta normal en proteínas genera aproximadamente 1 mmol/kg/día de hidrogeniones, es decir, aproximadamente 50 a 100 mmol de hidrogeniones (1 mmol = 1'000.000 de nanomoles). Estos hidrogeniones deben ser eliminados por los riñones; por cada mmol de hidrogenión eliminado, se genera 1 mmol de bicarbonato adicional que es entregado a la circulación. Una dieta rica

en proteínas produce más hidrogeniones, pero en el caso de insuficiencia renal se pierde la capacidad de eliminación y una dieta rica en proteínas en estas circunstancias favorece la acidosis. Cabe resaltar que la ingesta de vegetales genera menos hidrogeniones, por lo que tiende a favorecer la alcalosis.

Por cada 4 mmol/L que aumenta el bicarbonato, se incrementa en 0,1 el pH sérico, en este caso, se denomina alcalosis metabólica; de igual modo, por cada 10 mmHg que disminuye la PCO_2 , se aumenta 0,1 del pH sérico y, en este caso, se denomina alcalosis respiratoria.

La alcalosis metabólica es un trastorno caracterizado por el aumento del pH sanguíneo ($>7,42$) asociado a una concentración sérica de bicarbonato (HCO_3^-) elevada (>26 mmol/L). Se genera cuando un proceso fisiopatológico primario lleva a la acumulación neta de base o a la pérdida de ácido desde el líquido extracelular. El mecanismo compensatorio esperado en estos casos es el aumento de la $PaCO_2$, el cual alcanza una respuesta adaptativa completa entre las 24 y 36 horas, puede ser calculado con las siguientes fórmulas(4):

- $PaCO_2$ esperada = $(HCO_3^- - 24) \times 0,7 + 40$
- $PaCO_2$ esperada = $HCO_3^- + 15$

También se puede presentar alcalosis metabólica asociada a acidosis respiratoria, cuando el incremento del HCO_3^- es mayor al esperado para el estado de acidosis respiratoria, lo cual es frecuente en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica asociada a neumopatías como el EPOC. Para lo anterior, hay que tener en cuenta que el bicarbonato se incrementa fisiológicamente 1 a 2 mmol/L en las acidosis respiratorias agudas y 5 mmol/L en las acidosis respiratorias crónicas como mecanismo compensatorio; en caso de incrementos mayores al esperado, hablamos entonces de alcalosis metabólica asociada a la acidosis respiratoria(1,4).

La concentración de cloro en orina permite diferenciar la alcalosis metabólica que *responde a cloro* de la *resistente al cloro*, debido a que en condiciones de hipovolemia se incrementa la reabsorción tubular de sodio, bicarbonato y

cloro por activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona, por tanto, se reduce la excreción de cloro en orina. Una concentración de cloro en muestra de orina al azar <25 mmol/L sugiere alcalosis metabólica respondedora a cloro y corrige con la administración de SSN 0,9% (la prueba generalmente se hace con 1 L de SSN 0,9%). Por el contrario, la excreción renal inapropiada de cloro a valores >40 mmol/L, refleja exceso de mineralocorticoides o hipopotasemia severa, por tanto, la alcalosis metabólica no mejora con la administración de cloruro de sodio, denominándose *resistente a cloro*(4).

La alcalosis metabólica también puede estar asociada a la acidosis metabólica con anión gap elevado y se produce principalmente por el vómito que puede ocasionar este tipo de acidosis. Para buscarla, una vez se tiene una acidosis con anión gap elevado, se realiza la siguiente operación:

Delta de anión gap (anión gap - 12) - Delta del bicarbonato (24 - HCO_3^-)

En caso de acidosis láctica, el delta de anión gap se multiplica por 0,6. Si el valor es superior a 5, se tendrá una alcalosis metabólica asociada a la acidosis metabólica(4).

Interpretación de la alcalosis metabólica

Al momento de evaluar los gases sanguíneos, se debe asegurar que corresponde a una alcalosis metabólica primaria y no a un proceso de compensación de acidosis respiratoria. Una vez identificado un estado de alcalosis metabólica, se debe tratar de identificar la causa y evaluar los factores que favorecen el mantenimiento del estado alcalótico. Para esto, es fundamental un buen interrogatorio en busca de la administración de soluciones alcalinas por vía oral o intravenosa; pérdidas gastrointestinales altas por vómito o drenajes por sonda gástrica; uso de diuréticos de ASA o tiazídicos o antecedentes familiares de alteraciones electrolíticas o tubulopatías. En todo estado de alcalosis metabólica de causa no identificada, es necesario medir en suero los electrolitos completos incluyendo: sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo y uroanálisis con electrolitos en orina (Na, K, Cl) y de acuerdo a los hallazgos se definen

otros estudios. Adicionalmente, es útil determinar el volumen arterial efectivo evaluando la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y los cambios posturales, lo cual nos ayuda en el diagnóstico diferencial(6).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las veces, la alcalosis metabólica es leve, por lo que suele ser asintomática y pasar desapercibida. Cuando es moderada a grave, puede causar síntomas como astenia, adinamia, mareo, calambres, parestesias, náuseas, vómito, cefalea, poliuria y polidipsia. Estos síntomas tam-

bién están relacionados con la etiología y las alteraciones electrolíticas relacionadas como la hipopotasemia. Al examen físico se puede evidenciar: pérdidas gastrointestinales altas, pérdidas renales, hipotensión, taquicardia y arritmias. La alcalosis metabólica favorece la entrada de potasio a las células; por cada 0,1 que aumenta el pH sérico, las concentraciones de potasio sérico disminuyen aproximadamente 0,5 (+/- 0,1) mmol/L; la hipopotasemia a su vez, perpetúa el estado de alcalosis metabólica(7,8).

Las principales causas de alcalosis metabólica son de origen gastrointestinal, renal, endocrina o por alteraciones electrolíticas o iatrogénicas (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Causas de alcalosis metabólica

Origen	Etiología	
Gastrointestinal	Vómito	Causa médica
		Causa psiquiátrica: anorexia nerviosa, bulimia.
	Sonda nasogástrica a libre drenaje	
	Desnutrición	
	Hipoalbuminemia	
	Incremento de la ingesta o intoxicación	Vitamina D
		Carbonato de calcio
		Bicarbonato de sodio
		Citrato
		Laxantes
Cocaína		
Renal	Alcalosis por contracción (hipoperfusión renal)	Hipovolemia o choque de cualquier causa
		Falla cardíaca
		Cirrosis

Origen	Etiología	
Renal	Alcalosis por contracción (hipoperfusión renal)	Síndrome nefrótico
Diuréticos	De ASA (furosemida)	
	Tiazídicos (hidroclorotiazida)	
Tubulopatías	Síndrome de Bartter	
	Síndrome de Gitelman	
	Síndrome de Liddle	
Estados de hiperaldosteronismo o hipercortisolismo	Hiperaldosteronismo primario o secundario	
Alteraciones electrolíticas	Hipopotasemia	
	Hipernatremia	
	Hipercalcemia	
	Hipocloremia	
	Hipofosfatemia	
Iatrogénica	Suministro de soluciones bicarbonatadas vía oral o intravenosa	
	Infusiones excesivas de lactato de Ringer o Hartmann	

Fuente: elaboración propia.

Alcalosis metabólica de origen gastrointestinal: es una causa muy frecuente de alcalosis metabólica, siendo la mayoría de las veces subclínica. Ocasionada principalmente por vómito o drenaje gástrico abundante por sonda nasogástrica⁽⁹⁾. La alcalosis se produce por la pérdida tanto de hidrogeniones como de cloro, iones más abundantes en el líquido gástrico. Sin embargo, también se pierde potasio; la hipopotasemia asociada favorece y perpetúa la alcalosis. Además, cuando las pérdidas son muy

abundantes, la hipovolemia produce hipoperfusión renal y, por consiguiente, se estimula la retención de sodio y bicarbonato por los riñones empeorando el estado de alcalosis (alcalosis por contracción). En estos casos, las concentraciones de cloro en orina son bajas, generalmente inferiores a 25 mmol/L. Esta prueba es importante en quienes se sospecha anorexia o bulimia nerviosa, porque generalmente niegan que se inducen el vómito.

El incremento del aporte de álcalis por vía oral o endovenoso también ocasiona alcalosis metabólica, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades como úlcera péptica o la ingesta de carbonato de calcio pueden generar el síndrome de leche y alcalinos que consistente en la triada clásica: hipercalcemia, alcalosis metabólica e insuficiencia renal.

Otras causas más raras incluye: el consumo excesivo de resinas de intercambio iónico como el sulfonato de poliestireno sódico o cálcico, cocaína, intoxicación por citrato, adenoma veloso secretor de cloro, gastrocistoplastia en cirugías de aumento vesical, intoxicación por vitamina D, entre otros(9-11).

Alcalosis metabólica de origen renal: se produce por aumento de la retención de bicarbonato por los riñones o por el incremento de las pérdidas urinarias de cloro. Los riñones retienen bicarbonato en la fase inicial de hipoperfusión como ocurre en los estados de choque hipovolémico de cualquier causa, falla cardíaca o cirrosis. En este caso, la absorción masiva de sodio por el túbulo proximal de las nefronas estimula la absorción y la generación de nuevo bicarbonato que pasa al sistema circulatorio ocasionando un estado transitorio de alcalosis que se conoce con el nombre de *alcalosis por contracción* (es transitoria porque si la hipoperfusión continúa, se produce hiperlactatemia y falla renal que terminan produciendo acidosis). Los diuréticos son otra causa muy frecuente de alcalosis metabólica, la mayoría de las veces evidente en la historia clínica; algunos pacientes abusan de ellos para perder peso y generalmente lo niegan. Los diuréticos de ASA como la furosemida inhiben el cotransportador NaK_2Cl ubicado en la rama ascendente gruesa de Henle, ocasionando pérdida de cloro y potasio urinario, favoreciendo un estado de alcalosis metabólica que no solo se explica por la pérdida de estos iones, sino también por la llegada de los electrolitos al túbulo colector que estimula a las células intercaladas alfa para secretar hidrogeniones y, a las intercaladas beta para inhibirse y retener bicarbonato. Igualmente, los diuréticos tiazídicos que inhiben el cotransportador NaCl en el túbulo contorneado distal favorecen la pérdida de cloro y, más adelante, en el túbulo colector, de potasio que se intercambia por sodio, ocasionando también alcalosis metabólica(9).

Cuando estos cotransportadores están mutados (NaK_2Cl y NaCl) ocasionan el síndrome de Bartter y Gitelman, respectivamente. El síndrome de Bartter es una tubulopatía que se caracteriza por alteración en la reabsorción de sales en el asa ascendente gruesa de Henle, generando disturbios en el equilibrio hidroelectrolítico, secundario a mutaciones autosómicas recesivas de diferentes genes involucrados en el transporte de sales a este nivel, por lo que se han reconocido cinco tipos: tipo I causada por mutación en NaK_2Cl (SLC12A1), tipo II por mutación en ROMK (KCNJ1), tipo III por alteración en CLC-Kb (CLCNKB), tipo IVa por mutación en la bartina (NCND) y tipo IVb ubicado en CLC-Ka y CLC-Kb (CLCNKa y CLCNKb). Se considera el diagnóstico diferencial del consumo excesivo de furosemida que se caracteriza por: presión arterial normal o baja, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocloremia, alcalosis metabólica e hipercalcemia (12). El síndrome de Gitelman es otro desorden tubular por mutación inactivante bialélico del SLC12A3 que codifica el cotransportador NaCl sensible a tiazidas, expresado en la membrana apical de las células del túbulo contorneado distal, es el diagnóstico diferencial del consumo excesivo de diuréticos tiazídicos y se caracteriza por: presión normal o baja, hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica e hipocalcemia (esto último, es lo que ayuda a diferenciarlo del síndrome de Bartter) (13,14). Se ha descrito la prueba de tiazidas para distinguir estas dos tubulopatías, que consiste en la administración de hidroclorotiazida 1 mg/kg hasta máximo 50 mg, después de haber suspendido al menos siete días todos los medicamentos, excepto el suplemento de potasio y magnesio, si la fracción excretada de cloro (FECl) cambia $<2,3\%$ con respecto al basal, se considera positivo para síndrome de Gitelman, debido a que el defecto es en el cotransportador NaCl . Pero si se evidencia un incremento en la FECl es sugestivo de síndrome de Bartter; se ha reportado sensibilidad del 93% y especificidad del 100%(15), aunque este test no se realiza rutinariamente por el riesgo de hipovolemia(12). En muchas ocasiones se mezclan los síntomas y es difícil diferenciar los síndromes, por lo que la clínica y el estudio genético son importantes(16). Por su parte, el síndrome de Liddle se produce por una mutación del canal epitelial sensible a sodio (ENaC) ubicado en los túbulos colectores. Se caracteriza por hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, aldosterona y actividad de renina plasmática

bajas (17). El diagnóstico diferencial son los estados de hiperaldosteronismo(18) o hipercortisolismo, que se caracterizan también por hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica, pero con aldosterona elevada en el primero o cortisol elevado en el segundo. En todos estos casos de alcalosis de origen renal, las concentraciones de cloro generalmente son elevadas en orina (>25 mmol/L e incluso >40 mmol/L); se debe recordar que terminado el efecto de los diuréticos, las concentraciones de cloro pueden bajar lo cual puede confundir el diagnóstico(10).

Alcalosis metabólica asociada a alteraciones electrolíticas: algunas alteraciones electrolíticas pueden llegar a causar alcalosis metabólica(7). Entre las más frecuentes están: la hipopotasemia que favorece la formación y el mantenimiento de la alcalosis metabólica por diferentes mecanismos: la estimulación de la amoniogénesis; la eliminación urinaria de amonio por incremento adaptativo en las enzimas amoniogénicas que promueve a su vez, la eliminación de hidrogeniones en los túbulos colectores y disminuye el filtrado glomerular lo que reduce la carga filtrada de bicarbonato y secundariamente contribuye a mantener la alcalosis metabólica; la inhibición de la secreción de aldosterona afectando la acidificación urinaria(6,9). La hipernatremia promueve la retención renal de bicarbonato debido a que aumenta la entrega proximal y distal de sodio en la nefrona, favorece la

pérdida distal de potasio por activación del ENaC y como generalmente va acompañada de déficit de agua, se activa el sistema renina – angiotensina – aldosterona por estímulos mediados por volumen, estimulando la excreción neta de ácidos que favorece los estados de alcalosis; la hipercalcemia por su lado produce vasoconstricción e hipoperfusión renal que estimula la retención de sodio y bicarbonato generando alcalosis. La hipocloremia, que es producida principalmente por pérdidas gastrointestinales o renales, produce alcalosis favoreciendo la retención renal o gastrointestinal de bicarbonato(19). En los pacientes con pérdida extrarrenal de cloro (fibrosis quística) se produce retención renal de bicarbonato y sodio con expansión de volumen secundario, que conlleva al aumento de la excreción de cloruro de sodio y el resultado final es el incremento en el bicarbonato corporal que genera alcalosis metabólica(6,9,20).

Alcalosis metabólica iatrogénica: el suministro de soluciones alcalinas en exceso por vía oral favorece un estado de alcalosis metabólica de origen iatrogénico que debe ser tenido en cuenta en los siguientes casos: ingesta de bicarbonato de sodio (soda), antiácidos (síndrome de leche y alcalinos), diuréticos tiazídicos o de ASA. Por la vía parenteral, la infusión de bicarbonato, hartmann y diuréticos de ASA. Todos los casos deben ser vigilados para evitar complicaciones asociadas a este tipo de trastorno.

Referencias bibliográficas

1. Berend K. Diagnostic use of base excess in acid-base disorders. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1419-28.
2. Fores-Novales B, Diez-Fores P, Aguilera-Celorrio L. Evaluación del equilibrio ácido-base. Aportaciones del método de Stewart. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2016;63(4):212–9.
3. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int.* 2003;64(3):777-87.
4. Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1434-45.
5. Durward A, Murdoch I. Understanding acid-base balance. *Curr Paediatr.* 2003;13(7):513-9.
6. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(9):1462-9.

7. Nieto-Rios JF, Bello Márquez DC. Integración en la interpretación de los electrolitos y los gases sanguíneos. En: Memorias XXIII Simposio de Residentes de Medicina Interna UPB. Enfoques prácticos en medicina interna. Medellín: Editorial UPB; 2017. p. 53-73.
8. Nieto-Ríos JF, Serna-Higuera LM, Valencia-Chicué LH, Ocampo-Kohn C, Aristizábal-Alzate A, Zuluaga-Valencia GA. Hipopotasemia recurrente y de difícil control en un paciente con leucemia linfocítica aguda. *latreia*. 2015;28(3):312-7.
9. Gillion V, Jadoul M, Devuyst O, Pochet JM. The patient with metabolic alkalosis. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2019;74(1):34-40.
10. Marston N, Kehl D, Copp J, Nourbakhsh N, Rifkin DE. Alkalotics anonymous: severe metabolic alkalosis. *Am J Med*. 2014;127(1):25-7.
11. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(2):369-75.
12. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:291-301.
13. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolognani D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(1):24-33.
14. Knoers N, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(22):1-6.
15. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S, De Ferrari ME, Syrén ML, Borsa N, et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):454-60.
16. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med*. 2016;18(2):180-8.
17. Gennari FJ, Hussain-Khan S, Segal A. An unusual case of metabolic alkalosis: a window into the pathophysiology and diagnosis of this common acid-base disturbance. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1130-5.
18. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev*. 2018;39(6):1057-88.
19. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med*. 2012;23(3):203-11.
20. Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: A new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):626-36.

Hemoptisis: ¿qué es lo urgente y qué da espera?

Juan Sebastián Peinado Acevedo

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Jaime Alberto Gómez Rosero

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Caso clínico

- 1). Hombre de 58 años, antecedente de hipertensión arterial en manejo con losartán y tabaquismo activo con consumo de 30 paquetes/año. Consultó por una semana de tos con esputo amarillento y pintas de sangre. Negó síndrome constitucional, fiebre, escalofríos o dolor torácico. Al examen físico, los signos vitales son normales; aumento del diámetro anteroposterior del tórax; radiografía de tórax con signos de atrapamiento aéreo, sin lesiones evidentes que expliquen la hemoptisis, tres baciloscopias negativas.
- 2). Mujer de 36 años, antecedente de tuberculosis pulmonar sensible tratada con esquema usual y con criterios microbiológicos de curación, adicionalmente adicta al cannabis. Ingresa a urgencias por un episodio de hemoptisis franca abundante. Al examen físico: frecuencia cardíaca de 115 lpm y respiratoria de 29 rpm, presión arterial de 117/69 mmHg, SatO₂ de 84%, pálida y con crépitos en el cuadrante superior derecho. La radiografía de tórax documentó tractos fibrosos biapicales y opacidad redondeada en el ápice pulmonar derecho dentro de una lesión cavitada.

Introducción, definiciones y datos epidemiológicos

La hemoptisis se define como la expulsión de sangre que se originó en el tracto respiratorio inferior, es decir, todo aquello que es distal a las cuerdas vocales (tráquea, bronquios

y parénquima pulmonar), en la gran mayoría de casos se expulsa mediante la tos, por lo que algunos autores la definen como expectoración de sangre, sin embargo, en otros casos se aspiran secreciones hemáticas a través de sondas o tubos endotraqueales posicionados en la vía respiratoria inferior y desde el punto de vista práctico se enfocan igual. La hemoptisis puede ir desde *pintas o estrías* de sangre en el esputo (esputo hemoptoico), expectoración de líquido rosado y espumoso (clásico del edema pulmonar cardiogénico) hasta la expulsión de sangre rutilante con o sin coágulos (hemoptisis franca). De forma histórica, se ha clasificado como hemoptisis no masiva ($\geq 95\%$ de los casos) o masiva, esta última, tiene diversas definiciones que varían según la fuente que se consulte desde 100 hasta 1.000 mL/24 horas o ≥ 100 a 200 mL/hora. En ocasiones, es difícil cuantificar la hemoptisis, adicionalmente no es práctico esperar 24 horas para estratificar una hemoptisis como masiva y si el paciente tiene disminución del reflejo tusígeno podría tener un sangrado grave atrapado en el árbol traqueobronquial que no es clínicamente evidente; es por esta razón, que se prefiere definir la hemoptisis masiva como aquella potencialmente letal, generalmente manifiesta como obstrucción de la vía aérea, insuficiencia respiratoria hipoxémica, requerimiento de intubación orotraqueal, inestabilidad hemodinámica por choque hemorrágico, requerimiento de soporte vasopresor, anemia grave o requerimiento transfusional (1-2).

La pseudohemoptisis se define como la expectoración de sangre que no se originó en el tracto respiratorio inferior; esto se presenta en los casos de sangrados provenientes de la cavidad nasal (epistaxis), boca, faringe, laringe o hemorragia digestiva alta que originan el paso de sangre

a las vías respiratorias y que luego es expectorado como mecanismo de defensa por el reflejo tusígeno. Otra causa de pseudoheoptisis comúnmente no reconocida, es la infección pulmonar por *Serratia marcescens* (generalmente, neumonía nosocomial), este microorganismo provoca la aparición de esputo de color rojo sin la presencia de eritrocitos en el estudio microscópico, se debe a la producción del pigmento prodigiosina. El primer paso antes de avanzar en el abordaje de un paciente con hemoptisis es diferenciarla de la pseudoheoptisis, en la **tabla 1**, se presentan claves clínicas que si bien no son absolutas permiten el diagnóstico diferencial(3).

La hemoptisis es una manifestación frecuente de múltiples enfermedades, cuando es masiva constituye una de las urgencias más temidas; su incidencia y prevalencia es variable debido a sus múltiples definiciones y la extensa lista de causas. La mayoría son leves a moderadas (90 a 95%) y autolimitadas. La mortalidad de la hemoptisis masiva ha disminuído en los últimos 50 años, clásicamente se registraba con manejo médico del 50 al 80% y disminuía al 20% con manejo quirúrgico; gracias a las técnicas avanzadas de hemostasia mediante broncoscopia o embolización, la mortalidad actualmente se sitúa entre el 5 y el 25% según la serie revisada(3).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre la hemoptisis y la pseudoheoptisis

Características	Hemoptisis	Pseudoheoptisis
Aspecto	Rutilante y rosada	Oscura
Sangre espumosa	+++	-
Sangre con restos de comida	-	++
Disnea	++	+/-
Tos	++	+/-
Hipoxemia	++	-
Náuseas, vómito o dolor abdominal	-/+	++
Melenas o rectorragia	-	+/-
Radiografía de tórax	Anormal	Normal
pH de la sangre	Alcalino	Muy ácido
Hemosiderófagos (tinción de Perls)	++	-

Otras:

Epistaxis: sangrado previo por la cavidad nasal, se visualizan costras nasales.

Gingivorragia: sabor a sangre previo a la expectoración, lesiones en cavidad oral.

La tos antecede al sangrado originado en las vías respiratorias, mientras que las náuseas y el vómito preceden el originado en el tracto gastrointestinal.

Fuente: elaboración propia.

Bases anatómicas y fisiológicas

La porción superior de la tráquea se irriga a través de las arterias tiroideas inferiores. Más distal, el pulmón tiene una **circulación doble**: la pulmonar y la bronquial (sistémica). La primera transporta sangre desoxigenada proveniente del ventrículo derecho, las ramas de la arteria pulmonar ingresan por el hilio derecho e izquierdo, discurren adyacentes y se ramifican con cada generación de la vía aérea hasta el bronquiolo respiratorio; corresponde a un sistema de alto flujo (100% del gasto cardíaco), baja resistencia y presión; esto facilita el intercambio gaseoso, evita la salida de fluido desde los vasos pulmonares hacia el espacio intersticial y permite que el ventrículo derecho opere con un bajo gasto energético. Por el contrario, las arterias bronquiales (en promedio 3 a 4) provenientes de la aorta torácica a nivel de T3 a T8 (en algunos casos de arterias intercostales o vertebrales), discurren a lo largo del árbol traqueobronquial y transportan sangre oxigenada, en un sistema de alta presión (presión sistémica) y bajo flujo (1% del gasto cardíaco), tienen como función llevar oxígeno y nutrientes a las estructuras que no participan en el intercambio gaseoso: tráquea, bronquios principales, pleura visceral y a los ganglios linfáticos hiliares y algunas porciones del mediastino. Las arterias bronquiales se ramifican en capilares bronquiales que forman una red en la lámina propia, en la submucosa y en la región externa al cartílago de los bronquios, así como en la lámina propia de las arterias pulmonares vecinas.

Como diferencia fundamental y de importancia en el abordaje de la hemoptisis, el sistema bronquial tiene la capacidad de neovascularizar, en comparación con la circulación pulmonar, la cual, luego de la niñez no tiene potencial de crecimiento. La neovascularización se expresa en casos de neoplasias, bronquiectasias, lesiones cavitadas, cicatrizadas y, en general, en cualquier inflamación del pulmón; los vasos neoformados son tortuosos y muy proclives al sangrado. Esto explica por qué el 90% de las hemoptisis masivas se originan en la circulación bronquial y, al ser un sistema de alta presión dificulta las maniobras hemostásicas, el 5% se origina de las arterias pulmonares (en ocasiones asociado a hipertensión pulmonar, pseudoaneurismas de las ramas de la arteria pulmonar y malformaciones

arteriovenosas) y el 5% restante de las arterias sistémicas no bronquiales y los capilares traqueobronquiales⁽¹⁻⁵⁾.

Etiologías y sus consideraciones especiales

Las causas son múltiples, una aproximación que facilita su aprendizaje es la división por sitio anatómico y mecanismo patogénico. En la **tabla 2**, se resumen las causas y en la **tabla 3**, se exponen algunas series con las cinco más frecuentes. Las etiologías pueden variar según el tipo de población evaluada; estudios en países desarrollados tienen como principales causas la bronquitis aguda, las bronquiectasias y los tumores broncogénicos, por el contrario, en los países en vías de desarrollo predominan las infecciones pulmonares por tuberculosis, paragonimiasis, neumonía necrosante y estenosis mitral reumática⁽³⁻⁵⁾.

La tuberculosis activa puede provocar hemoptisis mediante varios mecanismos, la mayoría se debe a la ulceración y la necrosis de las ramas de las arterias bronquiales, en una menor proporción se debe a la ruptura súbita de aneurismas de crecimiento lento en ramas de las arterias pulmonares por la erosión inflamatoria de la pared externa del vaso adyacente a una caverna (Rasmussen). Así mismo, la tuberculosis en fase secuelear puede provocar hemoptisis por bronquiectasias, broncolitos, colonización de una caverna por hongos (aspergiloma) y el desarrollo de un carcinoma asociado a cicatriz pulmonar (raro)⁽⁴⁻⁵⁾.

Si bien la neumonía es una de las causas más frecuentes de hemoptisis, es infrecuente en la neumonía viral o bacteriana habitual. En contraste, es común en la neumonía post-obstructiva, la causada por *Legionella pneumophila*, en la necrosante por *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* o neumococo. En casos de hemorragia alveolar difusa hasta el 33% de los pacientes no cursan con hemoptisis, debido a que, si bien existe inundación alveolar por sangre, estos últimos, tienen menor capacidad de estimular el reflejo tusígeno comparado con la irritación de la vía aérea⁽¹⁻⁵⁾.

Tabla 2. Etiología de la hemoptisis según sitio anatómico y mecanismo patogénico

Vías aéreas	Parénquima pulmonar	Vasculatura pulmonar	Miscelánea
<p>Inflamatorias: Bronquitis aguda o crónica Bronquiectasias</p> <p>Neoplásicas: Carcinoma broncogénico y metastásico endobronquial Adenoma bronquial Tumor carcinoide Carcinoma adenoide quístico Sarcoma de Kaposi Hamartoma</p> <p>Traumática: Laceraciones de la mucosa por ataques de tos Cuerpo extraño Trauma de vía aérea Lesión por inhalación</p>	<p>Infeciosas: Tuberculosis Neumonía necrosante Micetoma (ej. aspergiloma) Absceso pulmonar Infección parasitaria (<i>Paragonimus westermani</i>) Infección micótica (ej. histoplasma)</p> <p>Infección por micobacterias no tuberculosas Hidatidosis Aspergilosis angioinvasiva y zigomicosis (especialmente en neutropénicos) Tularemia Infección viral (ej. herpes) Ántrax</p>	Infarto pulmonar séptico o aséptico Estenosis mitral estrecha Falla cardíaca izquierda Aneurismas de la arteria pulmonar (microaneurisma de Rasmussen) Hipertensión pulmonar Cardiopatías congénitas Mediastinitis fibrosante Malformación arteriovenosa pulmonar (ej. síndrome de Osler-Weber-Rendu) Síndrome de Hughes-Stovin	Asbestosis Hemorragia alveolar con o sin capilaritis Dengue Leptospirosis Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular Coagulopatía de cualquier causa Trastornos plaquetarios Uso de cocaína Endometriosis intratorácica Inhibidores del VEGF (bevacizumab) Exposición al dióxido de nitrógeno (ej. jugadores de Hockey) Linfangioleiomiomatosis Rechazo de trasplante pulmonar Broncolitiasis Neumonitis por radiación
<p>Vasculares: Fístulas broncovasculares (ej. aneurisma de aorta torácica, traqueostomías mal posicionadas) Enfermedad de Dieulafoy de los bronquios</p>	<p>Neoplásicas: Adenocarcinoma de pulmón Sarcoma de Kaposi Metástasis pulmonares</p> <p>Traumática: Biopsia pulmonar percutánea o transbronquial Contusión pulmonar</p> <p>Inflamatorias o inmunológicas: Fibrosis pulmonar Poliangeítis microscópica Enfermedad de Goodpasture Granulomatosis con poliangeítis Neumonitis por lupus Síndrome de Behçet Hemosiderosis pulmonar idiopática</p>		

CID: coagulación intravascular diseminada

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Etiologías más frecuentes de hemoptisis

Estudio	<i>Santiago S, et al. 1991</i>	<i>Estarriol, et al. 2001</i>	<i>Hirshberg, et al. 1997</i>	<i>Uzun, et al. 2010</i>	<i>Prasad, et al. 2009</i>	<i>Pinzon, 2007</i>
Lugar	EE. UU. (Los Ángeles)	España (Albacete)	Jerusalén	Turquía	India	Colombia (Neiva)
N (#)	264	752	208	178	476	69
Hombres (%)	99%	79%	61%	76%	73%	68%
Promedio de edad (años)	59	60	58	54	35	45
Fumadores (%)	88%	75%	53%	67%	NR	22%
Principales etiologías en orden de frecuencia	Malignidad Bronquitis TB secuelas y activa Micobacterias no tuberculosas Neumonía	Malignidad Bronquitis crónica Bronquiectasias Neumonía y absceso TB secuelar	Bronquiectasias Malignidad Bronquitis Neumonía Coagulopatía y falla cardíaca	Malignidad TEP Bronquiectasias Neumonía TB activa y secuelas	TB activa y secuelar Malignidad Bronquitis crónica Bronquiectasias Neumonía	TB activa y secuelar Neumonía Bronquitis Malignidad Compresión externa

H:M: relación hombre mujer, N: número de pacientes, TEP: tromboembolismo pulmonar, TB: tuberculosis, NR: no reportado.

Fuente: elaboración propia.

Estratificación del riesgo y enfoque diagnóstico

Las hemoptisis leves producen poca o ninguna repercusión fisiológica, pero son alarmantes para el paciente y el médico; las hemoptisis crónicas pueden provocar anemia ferropénica y las hemoptisis masivas inundan las vías respiratorias y los alveolos con sangre, con lo cual generan obstrucción, disnea, hipoxemia con gradiente alveolo arterial elevado, sibilancias, estertores y, finalmente, falla respiratoria hipoxémica, inestabilidad hemodinámica y muerte.

Se presentará el abordaje de forma secuencial, sin embargo, en la práctica clínica la mayoría de las medidas se

toman de manera simultánea. Es útil la visualización del esputo para descartar una pseudoheoptisis, luego reconocer si se trata una hemoptisis masiva o no, con una adecuada historia clínica y examen físico. Se deben reconocer los signos de insuficiencia respiratoria; disnea, cianosis, uso de músculos accesorios, taquipnea e hipoxemia y, de inestabilidad hemodinámica; taquicardia, frialdad distal, cridiaforesis, palidez, llenado capilar lento, pulsos débiles, alteración del sensorio e hipotensión arterial. En caso de identificar estos hallazgos, se tratará de una hemoptisis potencialmente letal y requerirá medidas encaminadas a asegurar la estabilidad respiratoria y hemodinámica, por esta razón, deberá trasladarse al paciente a sala de reanimación para monitoreo continuo y luego traslado a

unidad de cuidados intensivos según evolución clínica. Se cuenta con una escala de riesgo para identificar de forma temprana a los pacientes que tienen alta mortalidad, los predictores son: alcoholismo, etiología (cáncer o aspergilosis), origen (arteria pulmonar) y variables que reflejan la cantidad de hemoptisis (opacidades en la radiografía de tórax y necesidad de ventilación mecánica inicial), el puntaje va de 0 a 7 puntos, en aquellos con un puntaje ≥ 2 , se recomienda traslado a UCI y con puntaje ≥ 5 , valoración para embolización. Se tocarán los tópicos específicos del manejo en el apartado de tratamiento, este paciente por definición es de **alto riesgo y no da espera**(6-8).

Cuando la hemoptisis es no masiva, se procede con calma en busca de la etiología, la piedra angular es una exhaustiva anamnesis y examen físico completo. Se inicia con la identificación de factores de riesgo y la semiología característica de ciertas entidades: los pacientes >40 o 50 años con antecedente de tabaquismo, cáncer o síndrome de anorexia-caquexia tienen mayor probabilidad de que la hemoptisis sea explicada por neoplasia, la principal causa de la etiología maligna es el cáncer broncogénico y el metastásico. Cuando un cáncer primario de pulmón se manifiesta con hemoptisis, generalmente se encuentra en estadios avanzados. Sospechar tuberculosis en caso de tener combe positiva, ser sintomático respiratorio, síntomas B o estar inmunocomprometido; es frecuente enfrentarse a pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar tratada o en tratamiento, que se presentan con hemoptisis, en estos casos, si hay otros síntomas o signos que sugieran infección activa debe descartarse recaída o falla terapéutica por mala adherencia o resistencia a los antituberculosos, de forma alternativa, la hemoptisis podría ser explicada por bronquiectasias secuelas, bola de hongos (generalmente por aspergillus o mucormicosis) o una broncolitiasis (cálculos en el interior del árbol traqueobronquial).

Los pacientes con neumonía tienen un curso agudo de síntomas respiratorios con fiebre, escalofríos y decaimiento, el esputo tiende a ser purulento con pintas de sangre, en algunos casos se relata un cuadro de rinorrea, cefalea, tos seca y malestar general previo al empeoramiento clínico y la aparición de hemoptisis, estos casos generalmente corresponden a una infección por influenza resuelta y que

ahora están cursando con sobreinfección bacteriana, típicamente por *Staphylococcus aureus* o neumococo. Los pacientes con bronquiectasias se quejan de expectoración mucopurulenta matutina crónica, sin embargo, algunos pacientes pueden solo tener hemoptisis episódica sin producción de esputo (*bronquiectasias secas*). En pacientes con tromboembolismo pulmonar se pueden identificar factores de riesgo como el cáncer, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el consumo de anticonceptivos orales, la estancia hospitalaria prolongada, la inmovilización por fracturas o cirugías, etc. Habitualmente se manifiestan con dolor pleurítico, disnea e hipoxemia de instauración aguda, pueden tener de forma concomitante signos de trombosis venosa profunda, la hemoptisis se reporta del 5 al 22%, es casi siempre de mínima cuantía, por lo que no contraindica la anticoagulación; si llega a ser masiva debe sospecharse otra entidad asociada (ej. cáncer pulmonar). Los pacientes con edema pulmonar cardiogénico pueden presentarse con esputo teñido de sangre (rosado y espumoso); en aquellos con congestión pulmonar crónica secundaria a disfunción ventricular izquierda o estenosis mitral, pueden identificarse macrófagos alveolares en el esputo cargados con hemosiderina (*células de insuficiencia cardíaca*). La estenosis mitral estrecha a veces cursa con episodios graves y súbitos de hemoptisis rutilante, secundario a la ruptura de las venas bronquiales submucosas que están dilatadas y tortuosas debido a cortocircuitos con las venas pulmonares por el aumento de presión retrograda. Los pacientes con VIH están predispuestos a la aparición de sarcoma de Kaposi desde los bronquios hasta la cavidad oral, las lesiones tumorales son muy vascularizadas y pueden originar hemoptisis masiva. En mujeres en edad fértil con hemoptisis cíclica (concuera con la menstruación), se sospechará hemoptisis catamenial, la cual es originada por el depósito de focos endometriales en las vías respiratorias. En casos de inserción reciente (<1 mes) de una sonda de traqueostomía la hemoptisis podría deberse a una fístula de la tráquea con el tronco arterial braquiocéfálico. La hemoptisis que se presenta dentro de unas pocas semanas o meses después de la resección de un tumor pulmonar puede deberse a recurrencia, formación de tejido de granulación o desprendimiento de suturas bronquiales(8,9).

En la piel podrían identificarse equimosis o petequias, púrpura palpable o telangiectasias secundarias a coagulopatía, vasculitis o síndrome de Osler-Weber-Rendu, respectivamente. En el examen cardiopulmonar, los estertores o sibilancias podrían localizar la fuente de sangrado, un soplo de insuficiencia valvular podría orientar a endocarditis infecciosa con embolias sépticas en pulmón o la presencia de un soplo mesotelediastólico en decrescendo o crescendo a estenosis mitral.

En la mayoría de los pacientes con hemoptisis se identifica la causa con exámenes iniciales, los demás requieren una búsqueda más exhaustiva. En pacientes con hemop-

tisis leve en los que se documente una causa clara de la misma como neumonía, bronquitis aguda, TEP o tuberculosis y, no tengan factores de riesgo para neoplasia, no se recomiendan estudios adicionales, pero sí ameritan seguimiento clínico. Solo se efectuarán pruebas complementarias si luego de iniciado el tratamiento, no hay una tendencia a la resolución, empeora o recurre. Vale la pena recordar que en ocasiones una neumonía o un absceso pulmonar se originan distal a la presencia de una masa (neumonía post-obstructiva)^(9,10). En la **tabla 4**, se exponen los paraclínicos a solicitar de rutina y su utilidad en el abordaje de la hemoptisis.

Tabla 4. Exámenes generales y utilidad en el abordaje de la hemoptisis

Origen	Etiología
Radiografía de tórax	Localización del sangrado, aproximación a la causa, identificación de cuerpos extraños.
Hemograma completo	Predisposición al sangrado: trombocitopenia. Datos que orientan a infección: leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia (parásitos). Datos que orientan a vasculitis: leucocitosis, eosinofilia, trombocitosis. Indicación de soporte transfusional.
Tiempos de coagulación	Prolongación de los tiempos que sugieran coagulopatía. Indicación de soporte transfusional.
Gases arteriales	Impacto en la oxigenación y la ventilación.
ECG	TEP: taquicardia sinusal, anomalías del ST o la onda T en cara inferior y derivadas derechas, patrón S1Q3T3 Estenosis mitral: onda P ancha sin signos de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular. Cualquier anomalía en falla cardíaca.
Uroanálisis* y función renal	Hematuria glomerular o cilindros hemáticos que orienten a síndrome pulmón-riñón. Piuria estéril ácida en sospecha de tuberculosis. Elevación de la creatinina en caso de lesión renal aguda prerrenal o GMNRP. Estratificar el riesgo de nefropatía por contraste.

GMNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva.

*: podría obviarse en casos con una clara explicación de la hemoptisis.

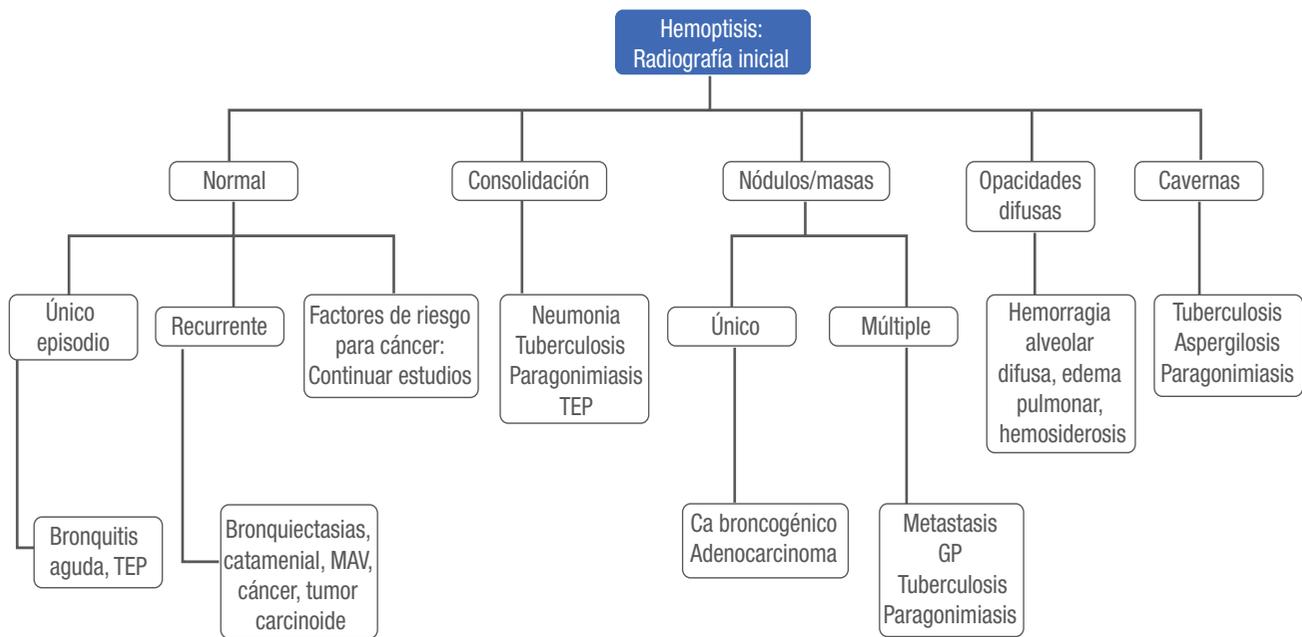
EKG: electrocardiograma.

Fuente: adaptada de Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: evaluation and management. Am Fam Physician. 2015;91(4):243-249.

El paraclínico inicial más importante es la **radiografía de tórax**, la manifestación radiológica de la sangre en el espacio aéreo son las opacidades alveolares en vidrio deslustrado y las consolidaciones que se vuelven reticulares con el paso de los días y desaparecen en un plazo de 3 a 7 días, pueden existir atelectasias debido a la obstrucción de luces bronquiales por coágulos. La radiografía ayuda a localizar el sitio del sangrado en la mitad de los casos y, en el 35% se demuestra con certeza la causa. En los pacientes con hemoptisis masiva y radiografía normal (no localizadora) que son llevados a tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se encuentran bronquiectasias hasta en el 70% de los casos y, en aquellos con hemoptisis no masiva se pueden encontrar neoplasias entre el 5 y el 10% de los casos cuando se hace tomografía contrastada. En la **figura 1**, se exponen los diversos resultados a los que nos podemos ver enfrentados y una aproximación diagnóstica sencilla(9-11).

Las indicaciones de estudio tomográfico son: hemoptisis franca sin causa establecida, esputo hemoptoico cuando hay sospecha de bronquiectasias, factores de riesgo para carcinoma broncogénico o radiografía de tórax patológica que no identifica una causa clara. Siempre que haya hemoptisis franca o recurrente sin causa, sospecha de cáncer o factores de riesgo (≥ 40 años o tabaquismo de ≥ 30 paquetes/año), o radiografía de tórax anormal, se recomienda una tomografía computarizada multidetector (TCMD) con contraste. Cuando la sospecha sean bronquiectasias realizar tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y, en caso de hemoptisis masiva con sangrado activo susceptible de tratamiento con embolización ordenar una angiografía computarizada desde la base del cuello hasta las arterias renales, en casos muy seleccionados de inestabilidad hemodinámica o causa conocida (ej. fibrosis quística) y hemoptisis activa se procederá con la angiografía y la embolización sin angiotomografía previa (11-13).

Figura 1. Sospechas diagnósticas según el resultado de la radiografía de tórax inicial



MAV: malformación arteriovenosa, TEP: tromboembolismo pulmonar, GP: granulomatosis con poliangeítis, Ca: cáncer.

Fuente: elaboración propia.

La angio-TCMD provee un mapa vascular muy acertado del origen, número y trayecto de las arterias sistémicas torácicas, bronquiales y no bronquiales colaterales (intercostales, subclavias, axilares y frénicas inferiores) de las arterias y venas pulmonares, que pueden ser fuente del sangrado. Esto facilita la embolización ya que es una guía para el procedimiento, disminuye el tiempo del procedimiento (menos contraste e irradiación) y la falla terapéutica. En ocasiones, es razonable repetir las imágenes ya que la sensibilidad es menor durante la hemorragia pulmonar aguda⁽¹⁴⁾.

La broncoscopia se considera una herramienta complementaria más que alternativa, su rendimiento diagnóstico es menor debido a que es operador-dependiente, es técnicamente difícil la visualización de la mucosa bronquial en casos de sangrado importante y, las lesiones muy distales no son accesibles. Su papel primordial es la identificación de lesiones endobronquiales que no son visibles por estudios tomográficos como: la presencia de edema, sangrado y eritema de la mucosa que orientan a bronquitis aguda o crónica; cambios en el aspecto (engrosamiento infiltrativo) que sugieren metaplasia bronquial, estenosis bronquiales, tumores endobronquiales, antracosis o antracoestenosis, broncolitos, entre otros. Adicionalmente, ayuda en la localización del sangrado en pacientes con alteraciones bilaterales, estudios microbiológicos, biopsias y evaluaciones como la prueba de alícuotas o la estimación del porcentaje de hemosiderófagos si se sospecha de hemorragia alveolar difusa.

La broncoscopia puede ser flexible o rígida. Las ventajas de la primera son: técnica más sencilla, cuenta con más experiencia en el medio, no requiere anestesia general y permite visualizar lesiones más distales; por otra parte, la rígida requiere quirófano con aplicación de anestesia general, hay poco personal en el medio entrenado, cuenta con la ventaja de que al introducirse un tubo más grueso permite una mejor ventilación y aspiración de restos hemáticos, favoreciendo la visualización y la ejecución de procedimientos hemostáticos, por esta razón, muchas veces se practican procedimientos híbridos (se introduce el broncoscopio flexible a través del broncoscopio rígido). El rendimiento diagnóstico es tiempo dependiente, la sensibilidad varía de forma amplia entre el 90, 40 y 8%

según si efectúa en presencia de hemoptisis activa, a las primeras 48 horas de haberse detenido o si es diferida, respectivamente. Se recomienda hacerla precoz (previo a la realización de estudios tomográficos) en pacientes con hemoptisis masiva activa que tienen inestabilidad hemodinámica y que cuentan con intubación orotraqueal, en casos diferentes podrá realizarse como estrategia diagnóstica o terapéutica complementaria⁽¹⁵⁾.

En pacientes sin factores de riesgo para cáncer, con hemoptisis no masiva autolimitada, radiografía, tomografía y broncoscopia normal (hemoptisis idiopática) se ha establecido que hay una altísima probabilidad de que la causa sea benigna (99%) y, en general, podría realizarse seguimiento durante un periodo de tres años. No hay claridad en la literatura sobre la periodicidad de la repetición de las pruebas diagnósticas y estará sujeta a cambios en las manifestaciones clínicas. Recordar que en el 15% de los casos, a pesar de una búsqueda exhaustiva puede no encontrarse la causa. En pacientes fumadores esta cifra puede ascender al 42%, tal vez, debido a la inflamación de la pared bronquial producida por el tabaco. En otros escenarios, en estudios de seguimiento se han encontrado como causas la bronquitis crónica, las bronquiectasias ocultas, la tuberculosis inactiva, las malformaciones pulmonares vasculares, las coagulopatías, el cáncer broncogénico y la enfermedad de Dieulafoy de los bronquios (arteria bronquial anormal contigua a la mucosa bronquial)⁽¹³⁻¹⁴⁾.

La elaboración de estudios microbiológicos en esputo será guiada por la sospecha clínica, por ejemplo, baciloscopias, cultivo y biología molecular para *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que son sintomáticos respiratorios o inmunocomprometidos. Si se sospecha hemorragia alveolar por capilaritis, síndrome pulmón-riñón o autoinmunidad, se incluirán en los estudios serológicos la medición de anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, anticuerpos antinucleares, antiDNA de doble cadena, anticuerpos anti-membrana basal glomerular y niveles de complemento. Un ecocardiograma se solicitará en caso de sospecha de endocarditis, estenosis mitral, malformación arteriovenosa (test de burbujas), miocardiopatía congénita, hipertensión pulmonar, aneurisma de aorta torácica o coágulo intracardiaco del lado derecho⁽³⁻⁷⁾.

No están indicadas las pruebas de función pulmonar como la espirometría o la capacidad de difusión del monóxido de carbono, clásicamente se ha descrito que hay aumento en la difusión. Luego de controlado el sangrado, si la tiene indicada (ej. evaluar función pulmonar previo a procedimiento quirúrgico) podrían realizarse.

Aproximación terapéutica: la mayoría de los pacientes con hemoptisis masiva fallecen de asfixia e insuficiencia respiratoria más que de choque hemorrágico, por esta razón, las primeras medidas deben ir dirigidas a permeabilizar la vía aérea y permitir el intercambio gaseoso. Si se identifica un paciente con hemoptisis masiva se debe pedir ayuda de inmediato, las especialidades más pertinentes son el médico internista, el neumólogo, el radiólogo intervencionista y un experto en vía aérea.

Medidas generales: proceder con el *Airway*, *Breathing*, *Circulation* (ABC, por sus siglas en inglés) e iniciar con el monitoreo de los signos vitales, administrar oxígeno suplementario, tomar dos accesos venosos para administrar líquidos endovenosos o unidades de glóbulos rojos según la necesidad y ordenar ayuno completo.

Las indicaciones de intubación endotraqueal son universales y dependerán del escenario clínico. En términos generales, los pacientes con hemoptisis masiva que tienen falla respiratoria inminente, hipoxemia refractaria a oxígeno suplementario, inestabilidad hemodinámica o hemoptisis persistente con riesgo u obstrucción de la vía aérea deben intubarse; de forma precoz, aquellos con escasa reserva cardiopulmonar (antecedente de falla cardíaca o neumopatía crónica). A menos que sea estrictamente necesario debería evitarse, ya que la aspiración de restos hemáticos a través del tubo constituye un método menos eficaz para desobstruir la vía aérea comparado con la tos.

Previo a la intubación es preferible conocer el sitio del sangrado, esto puede lograrse a través de la identificación de hallazgos clínicos unilaterales y la radiografía de tórax. Se deben utilizar tubos de mayor diámetro (ej. 8 a 9 mm) para permitir posteriormente el paso del broncoscopio a través de este. Si el sangrado proviene del pulmón izquierdo, se hará una intubación selectiva del bronquio fuente

derecho mediante un tubo monolumen, generalmente es fácil de lograr avanzando el tubo en una posición neutral, luego se ausculta al paciente y se confirma su ubicación. Cuando el sangrado se origine en el pulmón derecho, se debe intentar una intubación selectiva del izquierdo, este procedimiento es técnicamente más difícil debido a la anatomía del bronquio fuente izquierdo (más horizontal y largo) por lo que habitualmente se requiere la presencia de un experto en vía aérea, en algunos casos podrían usarse tubos bilumen para el aislamiento de los dos pulmones, la inserción de estos tubos es muy difícil a ciegas y requieren de confirmación por fibra óptica^(16,17).

Independiente de que sea intubado o no, se debe indicar reposo y colocar al paciente en una posición dependiente del sitio de sangrado, es decir, en caso de que se sospeche que la hemoptisis proviene del pulmón derecho, debe posicionarse en decúbito lateral derecho, esto con el mismo fin que la intubación selectiva: prevenir que la sangre se derrame al pulmón indemne. En caso de que el paciente no tolere la posición y persista con franco deterioro respiratorio o hemodinámico, debe procederse con prontitud a la sedación e intubación para facilitar el posicionamiento⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Debido a que la tos aumenta la presión intratorácica y teóricamente puede empeorar el sangrado al generar un desprendimiento de los coágulos, varios autores recomiendan la administración de antitusivos en pacientes con hemoptisis sin obstrucción de la vía aérea y sin sedación, sin embargo, no se cuenta con evidencia sólida para favorecer o contraindicar esta recomendación, al preguntarle a varios expertos, dicen que sí los usan; la mayoría dihidrocodeína de 5 a 10 mL cada 8 horas⁽⁹⁻¹⁴⁾.

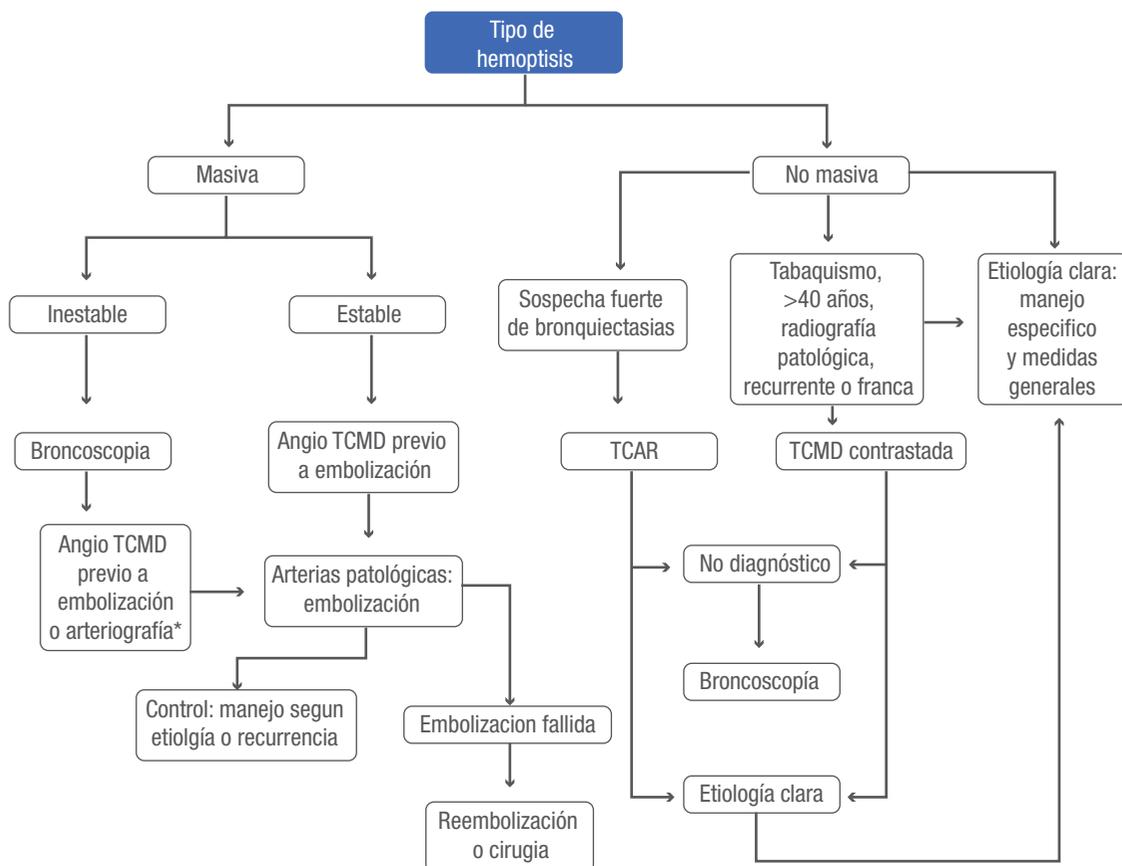
El ácido tranexámico ha demostrado en pequeños estudios resultados prometedores y algunas guías ya lo recomiendan. Su administración puede ser oral o intravenosa (1 gr cada 8 horas), inhalada (1 ampolla de 5 mL nebulizado a 5L/min cada 8 horas) o tópica durante la broncoscopia⁽¹⁶⁾.

Si luego de realizar las primeras medidas terapéuticas no se logra controlar la hemoptisis, hay sangrado activo e inestabilidad hemodinámica, debe procederse a realizar

una broncoscopia con fines diagnósticos y terapéuticos, si no se logra el control del sangrado con esta última, se procederá con una angio-TCMD en miras a la planificación de embolización o directamente una arteriografía en caso de que continúe inestable. Si tiene hemoptisis masiva sin inestabilidad hemodinámica, está indicada una angio-TCMD para definir la embolización. En cualquier caso, si la embolización es fallida o hay recurrencia en las primeras 72 horas (5 a 10% de los casos) se definirá un nuevo intento de embolización o manejo quirúrgico. La cirugía puede ser salvadora en hemoptisis de difícil control, aun-

que la morbimortalidad continúa siendo alta, es oportuna cuando la causa sea tributaria de tratamiento quirúrgico, haya una localización concreta y fiable del origen de la hemorragia y, se cuente con adecuada reserva funcional pulmonar basal. La intervención quirúrgica es urgente en los casos sospechosos de sangrado proveniente de las arterias pulmonares, producida generalmente por la ulceración de la pared del vaso y secundaria a un proceso destructivo del pulmón (neoplasia pulmonar, neumonía necrosante, micetoma pulmonar, tuberculosis activa o se-cuelas)⁽⁵⁻⁸⁾ (ver figura 2).

Figura 2. Algoritmo de manejo según el tipo de hemoptisis



* en caso de continuar inestable.

TCMD: tomografía computarizada multidetector.

TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Fuente: adaptado de Cordovillaa R. Diagnosis and treatment of hemoptysis. Arch Bronconeumol. 2016;52(7):368-77.

Medidas específicas

Luego del control inicial del sangrado mediante broncoscopia, embolización o cirugía, si aún no se ha establecido la etiología se deberá realizar un abordaje diagnóstico con el fin de poder ejercer medidas terapéuticas específicas que disminuyan el riesgo de recurrencia. En casos de infección, se procede con el tratamiento antimicrobiano específico. Una mención especial merece la hemoptisis masiva por micetoma, ya que es una de las etiologías que con mayor frecuencia cursa con falla terapéutica, se debe realizar embolización antes que broncoscopia y, si se trata de un solo aspergiloma, se debe proceder a manejo quirúrgico urgente o diferido (según el escenario clínico) y como recomendación de expertos manejo antimicótico generalmente con voriconazol, antes y después de la cirugía(11-13).

Cualquier tipo de coagulopatía debe corregirse, en caso de trombocitopenia o sospecha de disfunción plaquetaria (ej. uremia), se debe transfundir un concentrado de plaquetas; administrar plasma fresco congelado o complejo protrombínico y vitamina K intravenosa en caso de prolongación del INR y sobreanticoagulación con Warfarina. En caso de que sea secundaria a coagulación intravascular diseminada deberán repletarse los factores deficientes con crioprecipitado (fibrinógeno bajo), plasma fresco congelado (PT prolongado) y plaquetas (trombocitopenia grave)(9-14).

En caso de sospechar una fístula traqueo-arterial en el escenario de traqueostomía, se debe inflar el balón de la traqueostomía al máximo para tratar de generar compresión de la tráquea sobre la arteria y así disminuir el sangrado, si esta medida no es eficaz, se deberá retirar la sonda de traqueostomía, proceder a la intubación orotraqueal y

alguien deberá pasar el dedo índice a través del orificio de traqueostomía y tratar de comprimir el sitio de sangrado. La hemoptisis masiva debida a estenosis mitral es una emergencia médica, deben iniciarse medidas que disminuyan la presión venosa pulmonar como los diuréticos, elevación de la cabecera y sedación, adicionalmente, es una indicación de intervención quirúrgica para aliviar la obstrucción en la válvula mitral(15).

Como se mencionó previamente, la hemoptisis masiva es rara en el TEP, por lo que en la mayoría de los casos no existe una contraindicación para la anticoagulación y se deberá proceder con esta; en caso excepcional de cursar con hemoptisis potencialmente letal, los expertos recomiendan la inserción de un filtro de vena cava inferior, luego llevar a embolización de la rama de la arteria pulmonar culpable y, finalmente, iniciar anticoagulación cuando se considere factible (17).

Puntos clave

- La hemoptisis en la mayoría de los casos es leve y autolimitada, la masiva requiere medidas diagnósticas y terapéuticas emergentes por el alto riesgo de mortalidad.
- Las etiologías son múltiples y varían según los factores de riesgo del paciente, el país y la gravedad del cuadro clínico.
- El manejo exitoso es fruto del manejo multidisciplinario, se debe ser agresivo ante la hemoptisis masiva y permanecer a la cabecera del paciente.
- Luego de controlar lo urgente, se debe aclarar la etiología y brindar medidas terapéuticas específicas para evitar recurrencias.

Referencias bibliográficas

1. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2005;72(7):1253-60.
2. Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: evaluation and management. Am Fam Physician. 2015;91(4):243-249.

3. Radchenko C. A systematic approach to the management of massive hemoptysis. *J Thorac Dis.* 2017;9(supl. 10):S1069-S1086.
4. Bhalla A, Pannu AK, Suri V. Etiology and outcome of moderate-to-massive hemoptysis: experience from a tertiary care center of North India. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6(3):307-10.
5. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997;112(2):440-4.
6. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2010;137(5):1164-71.
7. Santiago S, Tobias J, Williams AJ. A reappraisal of the causes of hemoptysis. *Arch Intern Med.* 1991;151(12):2449-51.
8. Estarriol HM, Viscaya Sánchez M, Jiménez López J, Tornero Molina A. Etiología de la hemoptisis: análisis prospectivo de 752 casos. *Rev Clin Esp.* 2001;201(12):696-700.
9. Uzun O, Atasoy Y, Findik S, Atici AG, Erkan L. A prospective evaluation of hemoptysis cases in a tertiary referral hospital. *Clin Respir J.* 2010;4(3):131-8.
10. Prasad R, Garg R, Singhal S, Srivastava P. Lessons from patients with hemoptysis attending a chest clinic in India. *Ann Thorac Med.* 2009;4(1):10-2.
11. Pinzon A. Causas de hemoptisis en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre enero 01 de 1999 y diciembre 31 de 2006 [tesis de especialización]. Neiva, Colombia: Universidad Surcolombiana; 2007.
12. Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, Khalil A, Carette MF, Stoclin A, et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration.* 2012;83(2):106-14.
13. Cordovillaa R. Diagnosis and treatment of hemoptysis. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(7):368-77.
14. Kang MJ, Kim JH, Kim YK, Lee HJ, Shin KM, Kim JI, et al. 2018 Korean Clinical Imaging Guideline for Hemoptysis. *Korean J Radiol.* 2018;19(5):866-71.
15. ACR Appropriateness Criteria®. Hemoptysis [internet]. American College of Radiology [citado 2019 ene 18.]: 2010. Disponible en: <https://acsearch.acr.org/docs/69449/Narrative/>
16. Komura S, Rodríguez RM, Peabody CR. Hemoptysis? Try inhaled tranexamic acid. *J Emerg Med.* 2018;54(5):e97-e99.
17. Herodotou YA. Massive hemoptysis in a patient with pulmonary embolism, a real therapeutic conundrum. *Respir Med Case Rep.* 2017;20:179-83.

Complicaciones agudas en la anemia de células falciformes

María Cristina Uribe Barrada

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Resumen

La anemia de células falciformes (ACF) es la hemoglobinopatía y enfermedad hematológica hereditaria más común en los seres humanos, es causada por el cambio en la conformación del glóbulo rojo en forma de hoz (Sickle, en inglés) característico de la enfermedad que lleva a oclusión microvascular con isquemia multisistémica, destrucción prematura del eritrocito, predisposición a infecciones graves y una diversidad de complicaciones agudas y crónicas que llevan a la disminución en la calidad de vida y muerte.

Actualmente, las estrategias de prevención, seguimiento y tratamiento multidisciplinario han logrado aumentar la supervivencia de estos pacientes y, de ahí, la relevancia en adquirir conocimientos en el tema.

Generalidades

La ACF, también llamada anemia drepanocítica o drepanocitosis, es la anemia mejor caracterizada y es catalogada como un problema de salud global donde se conoce que la expectativa de vida es de aproximadamente 48 años para las mujeres y 42 años para los hombres (tres décadas menos que en la población general), aunque actualmente la morbilidad y la mortalidad han cambiado por la mejoría en la disponibilidad y seguridad de las transfusiones sanguíneas, terapia inductora de hemoglobina fetal (hidroxiurea), trasplante hematopoyético de células madre, uso de penicilina profiláctica en niños, vacunación, tamizaje neonatal y educación sobre identificación temprana de signos de alarma⁽¹⁾.

Epidemiología

A nivel mundial, nacen cada año aproximadamente 300.000 bebés homocigotos y, este número podría aumentar a 400.000 para el año 2050. Según reporte de la *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, por sus siglas en inglés) 100.000 norteamericanos padecen la enfermedad y aproximadamente el 8% de los afroamericanos son portadores de la mutación. Es más frecuente en individuos de raza negra, principalmente en África subsahariana, India y países del Mediterráneo; lamentablemente en países con bajos recursos los pacientes con esta patología tienen peor pronóstico y mayor mortalidad con predominio en la infancia^(2,3).

Colombia no es ajeno a este panorama y aunque no existen cifras oficiales por el subregistro, diversas investigaciones han dado aproximaciones, según *Zavala et al.*⁽⁴⁾ la prevalencia de la hemoglobina falciforme (HbS) en la población negra colombiana es alrededor de 12%. Se estima que la cifra anual de nacidos heterocigotos está cerca de los 20.000 niños y 500 niños son homocigotos. La población en riesgo se localiza en los departamentos de Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño⁽⁵⁾.

Fisiopatología

La anemia drepanocítica se hereda en forma autosómica recesiva. La HbS se produce por una mutación en el gen que codifica para la cadena beta de globina, ubicada en el cromosoma 11, sexto codón, donde se sustituye adenina por timina y, esto genera un cambio de ácido glutámico

Urgencias

Complicaciones agudas en la anemia de células falciformes

por valina (Glu6Val, rs334). Se cree que la mutación surgió hace unos 4.000 años en relación con la malaria, ya que estos polimorfismos modulan la expresión y la supervivencia durante la infección(2,6).

El enfermo con ACF es homocigoto (HbS - HbS) con 90% de hematíes que poseen HbS mutante y no sintetizan HbA que es la normal del humano. El portador o heterocigoto (HbA - HbS) tiene hematíes con HbA mayor del 50 % y HbS entre el 20 y el 40%, son generalmente asintomáticos. Principalmente en población africana se han identificado diferentes fenotipos de la enfermedad con expresión de HbS variable y diferente gravedad(3).

La HbS es funcional, pero en condiciones de baja oxigenación o factores como frío, deshidratación, estrés, infección o trauma, se produce el cambio estructural que favorece la polimerización y el plegamiento anormal de la hemoglobina que se refleja en el hematíe en forma de hoz y, le confiere ciertas particularidades como: la capacidad de agruparse y aumentar la viscosidad, membrana celular

más rígida, deshidratación y alteración en las bombas de iones, por lo que no pueden atravesar con éxito los pequeños capilares ocasionando episodios de oclusión microvascular, hemolisis (la vida media del hematíe anormal es de 20 días aproximadamente) y microtrauma, que llevan a la reducción del óxido nítrico local y activación del endotelio, neutrófilos, monocitos y plaquetas que luego segregan diversas citoquinas que incrementan las propiedades adhesivas de las células, causando empeoramiento de la obstrucción y el daño local. Además, hay injuria secundaria con la reperusión de los tejidos(7,8).

Manifestaciones clínicas

Al entender el mecanismo del daño, se puede inferir la gran variedad de manifestaciones clínicas agudas y crónicas, en la **tabla 1**, se enumeran los posibles síntomas y signos de la enfermedad. Los principales órganos afectados son bazo, riñones, hígado, músculo, cerebro, pulmón y hueso (3).

Tabla 1. Manifestaciones agudas y crónicas de la anemia de células falciformes

Órgano afectado	Agudo	Crónico
Dolor	Episodios de dolor agudo, síndrome torácico agudo.	Dolor de infartos tisulares, osteonecrosis y úlceras crónicas.
Infecciones	Sepsis, neumonía, meningitis.	Úlceras en las piernas, osteomielitis.
Anemia	Crisis aplásicas, crisis de secuestro esplénico, crisis hiperhemolíticas.	Anemia hemolítica crónica.
Hemostasia	Tromboembolismo venoso.	
Sistema nervioso central	Infartos de origen isquémico y hemorrágico, isquemia aguda transitoria.	Infartos cerebrales silentes, deterioro cognitivo.
Pulmón	Síndrome torácico agudo, asma, embolias grasas, tromboembolismo pulmonar.	Hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Riñón	Infartos renales, hematuria, toxicidad con la medicación, fallo renal y síndrome nefrótico agudo.	Hipertensión, fallo renal crónico, tubulopatías, diabetes insípida neurogénica, carcinoma medular renal.
Huesos	Dactilitis en infancia, necrosis avascular.	Osteoporosis y osteomielitis.

Órgano afectado	Agudo	Crónico
Cardíaco	Infarto de miocardio, arritmias, disfunción autonómica.	Disfunción diastólica, falla cardíaca, sobrecarga férrica en transfundidos.
Hepatobiliares	Crisis de secuestro hepático, colecistitis, colestasis intrahepática.	Litiasis biliar.
Bazo	Crisis de secuestro esplénico, infartos esplénicos y asplenia.	Atrofia esplénica, hipofunción y riesgo infeccioso.
Ocular	Oclusión de la arteria retiniana, desprendimientos de retina.	Retinopatía proliferativa (más frecuente en doble heterocigotos S/C).
Obstétricas	Complicaciones fetales y maternas durante el embarazo.	
Genitourinarias	Priapismo.	
Endocrina		Retardos de la pubertad y dificultades en el crecimiento.

Fuente: modificado de Moraleda Jiménez JM. Pregrado de Hematología. 4a. ed. Madrid: Luzan 5; 2017.

Complicaciones agudas

Crisis vasooclusivas - dolor agudo: es la complicación más común y distintiva de la ACF, casi todos los individuos experimentarán una crisis durante su vida y se puede presentar a cualquier edad.

Se define como un episodio de dolor nociceptivo (por el tejido dañado) que requiere tratamiento en un centro médico con opioides parenterales durante cuatro horas o más. Se da como resultado del infarto o necrosis de la médula ósea y la reperusión de los tejidos, generalmente en las extremidades, tórax y espalda, pero se pueden ver involucrados: el cuero cabelludo, la cara, la mandíbula, el abdomen y la pelvis. En la mitad de los casos se puede asociar a fiebre, leucocitosis y derrame articular^(10,11).

Si el dolor es leve o moderado se pueden iniciar antiinflamatorios no esteroideos y, si hay adecuada respuesta, continuarlos teniendo precaución con la enfermedad renal que está asociada en estos pacientes.

Si el dolor es severo se deben iniciar pronto medicamentos opioides (en los primeros 10 minutos desde el contacto con

el médico) con cubrimiento analgésico las 24 horas del día. Se puede usar morfina (0,1 mg/kg), Hidromorfona (0,015 mg/kg), fentanilo intranasal (2 µg/kg puede ser un complemento útil, especialmente en niños) o ketamina (0,3 mg/kg, complemento útil en pacientes tolerantes a los opioides). Se debe solicitar tempranamente terapia interdisciplinaria con especialistas en dolor y, tener precaución puesto que muchos pacientes conocen regímenes de dosificación que funcionan para ellos y sus solicitudes pueden interpretarse como abuso de drogas, aunque la evidencia ha confirmado que la mayoría no tienen conductas asociadas a adicción.

La hidratación intravenosa no es necesaria en todos los casos, se prefiere la hidratación oral y, en lo posible, no administrar bolos⁽¹¹⁾.

No olvidar la búsqueda de causas secundarias del dolor como: embolia, infección, deshidratación y síndromes dolorosos como fibromialgia, osteoartritis, migraña, etc.⁽⁸⁾. Estos pacientes están en riesgo de otras complicaciones como el síndrome torácico agudo, por lo que se recomienda el uso del incentivo respiratorio. No se debe administrar transfusión de sangre deliberadamente, solo hacerlo si cumple con otras indicaciones **(ver tabla 2)**.

El dolor puede cronificarse, lo que resulta en peor calidad de vida, trastornos depresivos, de ansiedad e insomnio y, por esto, la importancia del tratamiento precoz y agresivo del dolor agudo(10).

Síndrome torácico agudo (STA): es la principal causa de muerte en adultos con una tasa del 4,8% y, en niños de 1,8%, con mayor frecuencia si ha presentado STA previo o asma. Los criterios diagnósticos son cualquier combinación de fiebre, dificultad respiratoria, tos, sibilancias, hipoxia o dolor torácico sumado a un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax. Los adultos con frecuencia son afebriles y cursan con enfermedad multilobar, atelectasias o edema pulmonar. Se debe buscar la posible causa de la descompensación; las más frecuentes, embolia pulmonar, infección o embolia grasa (frecuente en necropsias) y se pudiera explicar por el infarto tisular de la médula ósea dentro de los huesos largos y el tejido necrótico que migra al pulmón. Para el diagnóstico incluir además de la radiografía de tórax, ecografía doppler de las extremidades, cultivos de esputo y sangre, gases arteriales y niveles de Hb, lavado bronquial y análisis de orina donde se puede encontrar grasa(8).

Se debe hacer monitoreo continuo y tratamiento agresivo del dolor con opioides con sus precauciones respectivas; antibióticos que cubren contra neumococo, *Chlamydia p.* y *Mycoplasma p.*, como cefalosporinas de tercera generación más macrólido o quinolona; broncodilatadores si hay sibilancias(11).

Los líquidos endovenosos son para disminuir la viscosidad del plasma, se administran entre 1,0 y 1,5 veces la tasa de mantenimiento y, se prefieren las soluciones hipotónicas porque crean un gradiente osmótico que permite que el líquido se absorba mejor por los glóbulos rojos. No se recomienda bolo de salino normal o suero hipertónico puesto que pueden precipitar el síndrome torácico agudo o empeorar el cuadro.

Suministrar oxígeno para mantener la saturación de oxígeno >95% y, en casos leves el incentivo respiratorio. Se indica transfusión de sangre simple para mejorar la oxigenación y si la Hb inicial es ≥ 9 g/dL puede que no sea necesaria. Si hay una progresión del STA por evidencia de saturación

de oxígeno de <90%, deterioro respiratorio o presión de oxígeno (PO₂) menor de 60 mmHg en los gases arteriales a pesar del suplemento de oxígeno, infiltrados pulmonares progresivos, disminución de la concentración de hemoglobina a pesar de transfusión simple, se recomienda exanguinotransfusión, aunque es poco disponible en nuestro medio. El objetivo es tener menos de 30% de HbS, un umbral basado en el consenso de expertos en lugar de hallazgos de ensayos aleatorizados. La ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos es esencial(2).

Accidente cerebrovascular (ACV): afecta principalmente a los niños, ocurre entre 22 y el 35% de pacientes e incluye infartos silentes por vasooclusión, ataques isquémicos transitorios, deterioro neurocognitivo, ACV isquémico o hemorrágico (más frecuente en adultos). Debe sospecharse con la presencia de síntomas neurológicos agudos que dependerán de la ubicación y el tamaño de la lesión. Se justifica realizar resonancia magnética cerebral y angiografía por resonancia magnética (MRA) que incluye ponderación de la difusión, perfusión y secuencias vasculares. En nuestro medio se puede usar la tomografía computarizada(5).

El tratamiento incluye transfusión y un programa mensual de transfusiones simples o de intercambio en niños y adultos para prevenir recurrencia. La hidroxiurea se inicia cuando no sea posible realizar el programa de transfusión o no haya respuesta. En adultos asintomáticos, no se recomienda tamizar con neuroimagen(2,10).

Infección: hay mayor riesgo de sepsis y, las infecciones bacterianas son graves por la asplenia funcional, generalmente por gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b(11).

La inmunidad celular puede verse comprometida por la sobrecarga de hierro asociada a transfusiones y otras anomalías que afectan la presentación de antígenos. Las infecciones por *E. coli* generalmente se asocian con infección del tracto urinario en pacientes adultos que además son susceptibles a osteomielitis secundaria a *Salmonella Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos y *Mycobacterium tuberculosis*(3).

Priapismo: afecta al 35% de los hombres y se puede presentar en aquellos con rasgo falciforme, se asocia con deterioro de la calidad de vida e impotencia sexual, se produce cuando las células falciformes congestionan los cuerpos cavernosos y evitan el vaciado de la sangre del pene(2,10,11). Se puede presentar como múltiples episodios dolorosos, pero a menudo autolimitados.

El tratamiento es altamente controvertido y falta evidencia sólida porque las terapias médicas y quirúrgicas fallan en la mayoría de los casos.

Los episodios <4 horas se pueden tratar en casa con analgésicos, benzodiacepinas y no requieren tratamiento en el servicio de urgencias, pero cuando el episodio dura ≥ 4 horas; se recomienda hidratación oral o intravenosa y analgesia, se puede intentar paso de sonda vesical para promover el vaciado. Se debe consultar con hematología y urología para una posible transfusión preoperatoria y realizar procedimientos de aspiración, irrigación o inyección de agentes simpaticomiméticos. Para pacientes cuyo priapismo no responde a las 24 horas se debe considerar intervención quirúrgica que incluye varios procedimientos de derivación

entre el cuerpo cavernoso y el esponjoso. Sin intervención, el priapismo severo resulta en impotencia en más de 80% de los pacientes, la combinación de transfusiones y cirugía puede disminuir su presentación del 25 al 50%.

Si hay recurrencia, se debe iniciar terapia modificadora de la enfermedad como hidroxiurea y se recomienda actividad física frecuente e hiperhidratación para prevenir estos episodios(7).

Transfusiones

El objetivo es elevar la concentración de HbA, reducir la concentración de HbS mediante la dilución con los glóbulos rojos del donante, suprimir la producción de eritropoyetina endógena y, posteriormente, reducir la formación de nuevos glóbulos rojos que contienen HbS. Se sabe que el 90% de adultos con ACF recibirán al menos una transfusión en sus vidas(7).

En la **tabla 2**, se mencionan algunas consideraciones especiales con esta terapia.

Tabla 2. Consideraciones para transfusión en anemia de células falciformes

Indicaciones para transfusión simple:	Indicaciones de transfusión crónica:
<ul style="list-style-type: none"> - Anemia sintomática severa - Accidente cerebrovascular isquémico agudo. - Síndrome torácico agudo. - Preoperatorio. - Secuestro agudo esplénico o hepático. - Crisis aplásica aguda. - Falla orgánica múltiple. - Oclusión de la arteria retiniana. - Colestasis intrahepática aguda. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención secundaria de accidente cerebrovascular. - Niños con doppler transcraneal anormal. - Síndrome torácico agudo recurrente. - Hipertensión pulmonar. - Crisis oclusivas que no mejoran con tratamiento convencional.
Indicaciones posibles para transfusión:	Sin justificación de transfusión:
<ul style="list-style-type: none"> - Embarazo. - Secuestro hepático. - Secuestro esplénico recurrente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Crisis de dolor no complicadas. - Priapismo. - Lesión renal aguda. - Anemia asintomática. - Necrosis avascular ósea. - Úlceras de las extremidades.

Urgencias

Complicaciones agudas en la anemia de células falciformes

Objetivos de la transfusión:	Metas:
<ul style="list-style-type: none">- Incrementar la capacidad de transporte de oxígeno.- Restaurar volumen sanguíneo.- Reducción de glóbulos rojos falciformes.- Mejorar el flujo sanguíneo	<ul style="list-style-type: none">- Hemoglobina <10 g/dL.- Hemoglobina S <30% con transfusiones crónicas.
Complicaciones agudas de transfusión:	Complicaciones tardías de transfusiones:
<ul style="list-style-type: none">- Sobrecarga de volumen.- Reacciones agudas hemolíticas y no hemolíticas.	<ul style="list-style-type: none">- Aloimmunización.- Reacciones hemolíticas tardías.- Sobrecarga de hierro.- Infecciones.

Fuente: adaptado de Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. Lancet. 2017;390(10091):311-23.

Hay dos tipos de transfusión, simple que implica la entrega de una o más unidades de glóbulos rojos sin eliminar sangre del paciente, su objetivo es mejorar la capacidad de transporte de oxígeno, pero favorece la hiperviscosidad y la sobrecarga de hierro. La segunda es la exanguinotransfusión, se basa en la extracción de sangre del paciente y luego reemplazarla con glóbulos rojos alogénicos, es ideal cuando la Hb está cerca de la basal del paciente y en pacientes críticos, dado que reduce con más velocidad la concentración de HbS, con menor riesgo de sobrecarga de hierro e hiperviscosidad. Lamentablemente es poco disponible en nuestro medio(7).

Hidroxiurea

Se usa en ACF hace más de 20 años y aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, es un inductor de hemoglobina fetal (HbF), numerosos estudios han demostrado que interfiere con la polimerización de la HbS; cuanto más alto el nivel de HbF, menor será la concentración intracelular de HbS. También reduce el número de leucocitos, reticulocitos y plaquetas circulantes, disminuye la expresión de moléculas de adherencia, mejora la hidratación celular y la deformabilidad de los eritrocitos, aumenta el óxido nítrico y el tamaño de los glóbulos rojos, por lo que aumenta el flujo sanguíneo.

En estudios aleatorizados y controlados se ha comprobado que reduce la frecuencia de episodios dolorosos, eventos de STA, la necesidad de transfusiones, hospitalización y mortalidad. Múltiples estudios han demostrado su seguridad, tolerancia y mejoría en la calidad de vida(10).

Las indicaciones para su uso son:

- Adultos con >3 eventos vasooclusivos moderados a graves en un año.
- Crisis de dolor que interfieren con la calidad de vida y actividades diarias.
- Historia de STA grave o recurrente.
- Anemia crónica severa sintomática.
- Adultos con ACF y enfermedad renal crónica que reciben eritropoyetina para mejorar la anemia.
- Priapismo persistente sin respuesta a manejo convencional.
- Prevención de ECV recurrente en casos seleccionados.

Su presentación es en tabletas de 500 mg, la dosis inicial es de 15 a 20 mg/kg/día por vía oral y se incrementa 5 mg/kg/día cada 8 semanas hasta una dosis máxima de 35 mg/kg/día.

La toxicidad es infrecuente y se sospecha cuando los neutrófilos son $<1.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<80.000/\text{mm}^3$, caída de hemoglobina de 2 g/dL y reticulocitos $<80.000/\text{mm}^3$. Se han reportado efectos adversos de teratogenicidad, alteración del crecimiento y el desarrollo de los niños, caída del cabello, cambios pigmentarios en piel, alteraciones gastrointestinales y reducción del conteo y motilidad espermática, aunque no hay mucha evidencia al respecto. Se recomienda seguimiento con hemograma cada cuatro semanas hasta estabilizar la hemoglobina y luego cada 8 a 12 semanas⁽⁷⁾.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es potencialmente curativo, aunque su uso está restringido por el alto costo, toxicidad y disponibilidad limitada de donantes adecuados. Esta terapia puede ser superada por la terapia génica y los enfoques de edición de genes donde recientemente se publicó un caso exitoso con el uso de un auto-in-

activador proveniente de un vector lentiviral para inhibir la polimerización de HbS⁽³⁾.

Conclusión

La anemia drepanocítica es una enfermedad hereditaria que induce al glóbulo rojo a tomar forma de hoz y, otros cambios funcionales que generan aumento de la viscosidad de la sangre, aumento de la adherencia de células aberrantes al endotelio, estrés oxidativo e inflamación con obstrucción de los capilares, hemólisis y reacción inflamatoria sistémica persistente que es responsable de las diferentes manifestaciones de la enfermedad tanto agudas como crónicas.

Es muy importante que el médico esté familiarizado con las complicaciones agudas y crónicas de esta patología, se requiere el diagnóstico oportuno y tratamiento óptimo, integral y multidisciplinario para mejorar la supervivencia de los pacientes. Además, es importante implementar estrategias de prevención y seguimiento que les permita tener una mejor calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Manzur F, Ángel K, Corrales H. Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes. Rev Colomb Cardiol. 2015;22(4):187-96.
2. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. Lancet. 2017;390(10091):311-23.
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick cell disease. N Engl J Med. 2017;376(16):1561-73.
4. Zavala GL, Viera W, Castillo GE, Mejía GE, Bustillo P, Fajardo ER, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de San Juan, Yoro. Rev Fac Cienc Med. 2014;11(1):1725.
5. Acuña C, Cuero K, Espitia K, Rojas R, Torres R. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: revisión. Biociencias. 2017;1(3):65-75.
6. Ayala Viloria AJ, González Torres HJ, David Tarud GJ. Anemia de células falciformes: una revisión. Salud Uninorte. 2016;32(3):513-27.

7. Azar S, Wong TE. Sickle cell disease: a brief update. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):375-93.
8. Porter M. Rapid fire. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(3):567-76.
9. Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de Hematología.* 4a. ed. Madrid: Luzan 5; 2017.
10. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.
11. Ballas SK. Sickle cell disease: classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;68(2-3):105-28.

Fibrilación auricular de reciente diagnóstico

Sergio Alberto Londoño Tabares

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Juliana Londoño Castillo

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en el ser humano⁽²⁾ y corresponde al 33% de los casos de hospitalización por anomalías del ritmo cardíaco en el mundo⁽³⁾. Su prevalencia mundial en la población general estimada es del 0,4% hasta 2,5% en >60 años, sin embargo, tanto su incidencia como prevalencia ha aumentado en los últimos años como resultado del incremento en la expectativa de vida, así como de la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo asociados⁽²⁾. Si bien en Colombia no hay muchos estudios que evalúen la frecuencia de esta enfermedad, se ha observado prevalencia del 3,6% en adultos >60 años⁽⁴⁾, lo cual está acorde con las estadísticas mundiales y reafirma su alto impacto en la sociedad colombiana. Por esta razón, es clave que todos los médicos conozcan a profundidad qué conductas deben seguir al momento de diagnosticar esta patología y, como proceder en el accionar terapéutico, especialmente en el servicio de urgencias.

Según la presentación, la duración y la terminación espontánea de los episodios de fibrilación auricular, se distinguen cinco tipos⁽⁷⁾:

- **Diagnosticada por primera vez:** no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.

- **Paroxística:** es autolimitada, generalmente en las primeras 48 horas. Algunos episodios de fibrilación auricular paroxística pueden durar hasta siete días. Los episodios en que se revierte en los primeros siete días se considerarán paroxísticos, incluyendo aquellos que se dieron de manera espontánea o por cardioversión farmacológica o eléctrica.
- **Persistente:** se mantiene durante más de siete días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica luego de siete días.
- **Persistente de larga duración:** duración >1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardíaco.
- **Permanente:** el paciente y el médico asumen la fibrilación auricular. Por definición, no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardíaco en este escenario.

Existen otras formas de clasificar la fibrilación auricular que se escapan del objetivo de esta revisión. Sin embargo, la clasificación previamente descrita tiene una connotación muy importante, y es que los pacientes diagnosticados por primera vez pueden tener consideraciones especiales respecto al manejo definitivo al compararlos con los pacientes con fibrilación auricular de larga evolución (persistente o permanente). Por esta razón, este capítulo guiará al lector en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la fibrilación auricular diagnosticada por primera vez.

Escenarios clínicos

Existen escenarios donde es habitual hacer diagnóstico de fibrilación auricular de reciente aparición, estos son⁽¹⁾:

- Durante el examen rutinario en que el paciente se queje de síntomas posiblemente atribuibles a arritmia cardíaca y se encuentre un pulso irregular.
- En electrocardiograma obtenido por cualquier razón diferente a los síntomas, por ejemplo, en preoperatorio.
- En paciente con ataque cerebrovascular o tromboembolia arterial en quien se documenta una fibrilación auricular.

- En monitoreo Holter de 24 horas realizado por cualquier razón o durante el interrogatorio de un dispositivo cardíaco.
- En una hospitalización por cualquier otra causa como: infección, infarto del miocardio, tirotoxicosis, tromboembolia pulmonar, entre otras.

Solo una pequeña fracción de estos pacientes deben ser valorados en urgencias y son aquellos que requieren de manejo inmediato, ya sea porque la arritmia pone en riesgo su vida, porque se identificó un desencadenante potencialmente fatal (ej. infección, tormenta tiroidea, tromboembolia pulmonar, entre otros) o porque el paciente tiene una alta carga de síntomas⁽¹⁾ (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Indicaciones para el manejo en urgencias de un paciente con fibrilación auricular de reciente diagnóstico

Isquemia activa o falla cardíaca.

Inestabilidad hemodinámica.

Desencadenante que requiere un manejo intrahospitalario (infección, tromboembolia pulmonar, pericarditis aguda, entre otras).

Alta carga de síntomas (palpitaciones, disnea, entre otros).

Fuente: adaptado de Phang R, Olshansky B. New onset atrial fibrillation [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 10]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2FuOnf4>.

Evaluación inicial

Se deberá ampliar la historia clínica y también realizar algunos estudios para definir la intervención más adecuada⁽¹⁾:

- Evaluar la presencia de factores de riesgo para fibrilación auricular y si previamente se había documentado una arritmia supraventricular en consulta ambulatoria.
- Realizar estudios paraclínicos iniciales entre ellos: hemograma completo, electrolitos séricos, pruebas tiroideas, función renal y pruebas hepáticas.
- Realizar ecocardiograma transtorácico para evaluar la presencia de condiciones cardíacas asociadas (valvulopatía mitral, disfunción ventricular, dilatación auricular, hipertrofia o disfunción diastólica).

Abordaje terapéutico del paciente con fibrilación auricular inestable

Son aquellos pacientes en los cuales la fibrilación auricular está produciendo alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo agudamente su vida, ya sea por pérdida de la función sistólica auricular o una rápida e irregular respuesta ventricular con la consecuente disminución del volumen latido-gasto cardíaco^(1,8). Es importante aclarar que la definición de estabilidad hemodinámica representa un continuo, más que un estado dicotómico, por ende, si bien un paciente que tiene alteración de la consciencia en presencia de una fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida claramente está inestable y se beneficia de una terapia para

regresar al ritmo sinusal (cardioversión), otro paciente que curse con taquipnea y signos temprano de falla cardíaca podría ser candidato inicialmente a una estrategia aguda del control de la frecuencia y, según su evolución, requerir una cardioversión emergente⁽⁵⁾.

El retorno al ritmo sinusal se puede lograr mediante la administración de energía eléctrica (cardioversión eléctrica), terapias farmacológicas (cardioversión farmacológica), ablación percutánea o quirúrgica^(6,9). Sin embargo, en los pacientes que están inestables, la terapia de elección es la cardioversión eléctrica, ya que ha demostrado ser la intervención más rápida, eficaz y segura en este escenario clínico^(7,9) (**ver tabla 2**).

Tabla 2. Indicaciones de cardioversión eléctrica en fibrilación auricular

Indicaciones de cardioversión eléctrica en fibrilación auricular

Isquemia activa.

Hipotensión arterial.

Hipoperfusión sistémica o choque cardiogénico.

Falla cardíaca aguda grave.

Fuente: adaptado de Phang R, Olshansky B. New onset atrial fibrillation [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 10]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2FuOnf4>.

Para realizar este tipo de intervención se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Sedación: los pacientes que no tenga alteración del estado de consciencia deben ser adecuadamente sedados previo a la aplicación de la terapia eléctrica⁽⁵⁾, pero en caso de inestabilidad hemodinámica extrema, esto no debe demorar la intervención⁽²²⁾.

Anticoagulación: luego de aplicarse la descarga eléctrica y recobrar el ritmo sinusal se produce aturdimiento auricular, lo que lleva a la disminución del flujo sanguíneo en la aurícula y la auriculilla izquierda, promoviendo la formación local de coágulos que pueden migrar a la circulación sistémica⁽¹⁰⁾. Esto se ha considerado como la principal causa de fenómenos tromboembólicos luego de la cardioversión y se ha encontrado riesgo hasta dos veces mayor en los pacien-

tes que no reciben anticoagulación antes de la cardioversión(10). Aunque el riesgo puede ser menor en los pacientes que llevan menos de 48 horas con la arritmia, no será posible conocer el tiempo de evolución en muchos casos. Por lo tanto, si se va a realizar una cardioversión eléctrica, el paciente deberá ser anticoagulado previo al procedimiento, ya sea con heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular a las dosis usuales, pero siempre teniendo en cuenta que esto no debe retrasar la terapia eléctrica(5).

Aplicación de la cardioversión eléctrica: se debe realizar bajo monitoreo continuo y contar con todos los recursos necesarios para efectuar una reanimación avanzada, por el riesgo de desencadenar una fibrilación ventricular o asistolia secundaria a la inhibición del nodo sinusal por parte de la arritmia sostenida(10). Los electrodos se pueden ubicar anterolateral (apical) o anteroposterior, de manera que el corazón quede ubicado entre ambos electrodos (**ver figura 1**). Existen estudios que sugieren mayor beneficio al ubicar los electrodos en la posición anteroposterior (mayor tasa de éxito, menor energía requerida) por la situación anatómica de la aurícula izquierda como estructura más posterior del corazón(12), sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos de manera homogénea(13), por esta razón, se debe utilizar cualquiera de las dos estrategias y en caso de fallar alguna de ellas, se deberá implementar la otra opción(11). Si el paciente tiene un marcapasos o un desfibrilador implantado, los electrodos se deben ubicar idealmente a 8 cm de la unidad, pero de forma anteroposterior. La dosis recomendada con un desfibrilador bifásico es de 120 a 200 J(22), sin embargo, usualmente la fibrilación auricular requiere menos energía y una dosis inicial de 100 J puede ser suficiente. En caso de fallar la terapia eléctrica inicial, se puede aumentar la dosis de manera progresiva (ej. 100, 150, 200, 250, 300, 360 J)(22, 23). Si el desfibrilador es monofásico se debe iniciar con una dosis de 200 J e ir aumentando de manera progresiva(22). Si la cardioversión eléctrica es necesaria, pero es imposible de sincronizar, se debe realizar una descarga de alta energía no sincronizada (dosis de desfibrilación)(22).

Hay que tener en cuenta que toda intervención tiene complicaciones, que en este caso corresponden a los eventos tromboembólicos latentes hasta 30 días luego de la terapia

eléctrica y, de manera más temprana, el sangrado relacionado con la anticoagulación y las arritmias cardíacas (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, asistolia), éstas últimas relativamente infrecuentes (<1%) (10).

Para que la terapia esté indicada y sea efectiva, la fibrilación auricular debe ser el agente causante de alguno de los escenarios previamente descritos (**ver tabla 2**), y no corresponder a un evento secundario, además si la frecuencia cardíaca promedio es <130 latidos por minuto es poco probable que la arritmia sea la responsable de la inestabilidad hemodinámica. Esto es un punto clave, dado que un paciente puede cursar con fibrilación auricular e inestabilidad hemodinámica y, esta última, no ser necesariamente la causa, como por ejemplo en choque séptico y fibrilación auricular secundaria al mismo, escenario en el cual no estaría indicada la cardioversión eléctrica sino el control de su proceso infeccioso (5).

Luego de estabilizar al paciente, se deberá abordar en el contexto de una fibrilación auricular estable, como se plantea a continuación.

Abordaje terapéutico del paciente con fibrilación auricular estable

En el paciente con fibrilación auricular estable, el tratamiento se centrará en las estrategias para reducir los efectos electromecánicos deletéreos de la arritmia sobre el miocardio (control de la frecuencia y control del ritmo) y la prevención de eventos tromboembólicos (anticoagulación)(9). La anticoagulación reduce la mortalidad y la morbilidad a largo plazo, sin embargo, tanto la estrategia del control del ritmo como el control de la frecuencia no han demostrado mejorar otros desenlaces diferentes al control de los síntomas(7).

Anticoagulación: el riesgo anual de ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular sin anticoagulación varía entre el 1 y el 10%, según los factores de riesgo del paciente(15) (**ver tabla 3**). Este riesgo es independiente de si la fibrilación auricular es paroxística, persistente o permanente(25). El uso de terapia anticoagulante previene la mayoría de los ataques cerebrovasculares (ACV) isquémicos

cos en aquellos pacientes con riesgo significativo de presentarlos, evitando así, las consecuencias catastróficas de éste (mayor morbilidad y mortalidad, pérdida de la autonomía, secuelas neurológicas, entre muchos otros). El uso de

terapias antiagregantes no previene los ACV en pacientes con fibrilación auricular, en cambio aumenta el riesgo de sangrado, por consiguiente, su uso no es recomendado actualmente^(9,15,16).

Tabla 3. Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc

Variables	Puntos
Falla cardíaca: signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥75 años	2
Diabetes mellitus	1
ACV/AIT o tromboembolia previos	2
Enfermedad vascular: infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o aterosclerosis aórtica previos	1
Edad entre 65 y 74 años	1
Sexo (femenino)	1

ACV: ataque cerebrovascular

AIT: ataque isquémico transitorio

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Fuente: adaptado de Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):43e1-e84.

Para establecer el riesgo de ACV, en fibrilación auricular no valvular (sin estenosis mitral reumática o válvula mecánica), se utiliza el modelo CHA₂DS₂-VASc^(7,25) (ver tabla 3). Aquellos hombres que tengan un puntaje >2 deben ser anticoagulados, y en mujeres debe ser >3^(9,25). Hay que recordar que existe la fibrilación auricular causada por valvulopatías mitrales, puntualmente la que tiene importancia es la estenosis mitral reumática que tiene repercusiones hemodinámicas significativas (moderada a grave)⁽¹⁷⁾. Este tipo de fibrilación auricular tiene un riesgo extremadamente alto de ACV y otros fenómenos embólicos, razón por la cual, estos pacientes siempre deben anticoagularse, lo mismo aplica para pacientes con fibrilación auricular y válvula mecánica.

Por ende, implementar un puntaje de riesgo en este grupo de pacientes es innecesario.

La terapia anticoagulante confiere un riesgo adicional, el sangrado, por lo tanto, se deben evaluar los factores que aumentan el riesgo de esta complicación (hipertensión arterial mal controlada, alteración de la función renal o hepática, predisposición o sangrados previos, edad >65 años, INR lábil, alcohol y uso de drogas que aumentan el sangrado)⁽⁹⁾ y, de acuerdo a ello, definir si el riesgo de sangrado es mayor que el beneficio de la anticoagulación. Sin embargo, los puntajes que existen para evaluar este riesgo (ej. HAS-BLED) no contraindican la intervención, solo estiman el riesgo de sangrado

y, es el clínico quien debe evaluar e individualizar cada caso. Si existe alto riesgo de sangrado y, a pesar de ello, se decide iniciar tratamiento anticoagulante, este paciente debe recibir un tratamiento y seguimiento más estricto.

Los anticoagulantes de acción directa (DOAC) se han asociado con reducción significativa en la tasa de ACV y embolia sistémica cuando se comparan con warfarina, además, han demostrado una menor tasa de sangrados mayores y ACV hemorrágico, lo cual se ha traducido en una disminución de la mortalidad por cualquier causa(16). Sumando su eficacia y perfil de seguridad, son medicamentos que tienen un menor número de interacciones medicamentosas y alimentarias.

Todo esto los ha posicionado como primera línea en el manejo anticoagulante de la fibrilación auricular(7,19,25) (ver

tabla 4). Sin embargo, debe evitarse su uso en escenarios donde tienen poca evidencia o existen barreras socioeconómicas que impidan que el paciente reciba la terapia a largo plazo, en cuyo caso se deberá usar warfarina, buscando un INR entre 2 y 3. Los escenarios en los cuales están contraindicados los DOAC son(7,25): fibrilación auricular y estenosis mitral reumática moderada a grave(17), válvulas mecánicas(17), enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 y 5)(7), hepatopatía crónica (cirrosis Child B o C), obesidad mórbida o muy bajo peso(19). El estudio RE-ALIGN(24) evaluó el uso de los DOAC (dabigatrán) en pacientes con fibrilación auricular y válvulas mecánicas, los investigadores se vieron obligados a detener el estudio de manera prematura al documentar aumento en el número de eventos tromboembólicos y complicaciones hemorrágicas, por esta razón, no se deben usar los DOAC en este escenario clínico.

Tabla 4. Dosis recomendada de anticoagulantes orales directos

	Dabigatrán	Apixaban	Rivaroxabán
Dosis usual	150 mg o 110 mg cada 12 horas.	5 mg cada 12 horas.	20 mg cada 24 horas.
Ajuste de dosis	No requiere ajuste renal.	2,5 mg cada 12 horas en caso de contar con dos de los siguientes parámetros: - Creatinina sérica: $\geq 1,5$ mg/dL. - Edad ≥ 80 años. - Peso ≤ 60 kg.	15 mg cada 24 horas en caso de tasa de filtración glomerular < 50 mL/min. (calculado por Cockcroft-Gault).

Fuente: adaptado de Leung L. Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: dosing and adverse effects [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 13]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2FvFFSB>.

El inicio de la anticoagulación se debe implementar al momento de diagnosticar la fibrilación auricular, evaluando cada uno de los factores de riesgo de eventos embólicos y sopesándolos con el de sangrado.

Estrategia de control de la frecuencia: hace parte integral del tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular y tiene como objetivo evitar la inestabilidad hemodinámica, mejorar los síntomas y reducir los efectos

electromecánicos deletéreos producidos por la fibrilación auricular (taquicardiomiopatía)(20). Usualmente esta estrategia aplica para casi todos los pacientes en su tratamiento inicial de urgencias, independiente del manejo definitivo a largo plazo entre el control del ritmo o la frecuencia(20).

Para el control agudo, es preferible usar betabloqueadores o calcioantagonistas no dihidropiridínicos, en lugar de digoxina, por su rápida acción y eficacia en estados de intensa activi-

dad simpática. En Colombia, se cuenta con metoprolol, digoxina y también amiodarona como medicamentos parenterales para el control urgente de la frecuencia cardíaca en aquellos pacientes con alta carga de síntomas, sin embargo, según el perfil del paciente, uno u otro podría estar indicado. Luego se pueden iniciar medicamentos orales; betabloqueadores en monoterapia son los fármacos de primera línea. El objetivo a largo plazo será una frecuencia cardíaca menor a 110 latidos por minuto, pero en aquellos pacientes que persisten sintomáticos se podrían buscar metas más estrictas del control de la frecuencia o adicionar a su tratamiento una estrategia del control del ritmo^(7,15).

Estrategia del control del ritmo: esta terapia tiene como objetivo llevar al paciente a ritmo sinusal de manera permanente y, de esta forma, prevenir complicaciones de la enfermedad, principalmente los efectos electromecánicos y el control de los síntomas, teniendo claridad que no hay beneficio en reducción de la mortalidad en relación con la estrategia de control de frecuencia. Esto se puede lograr a través de diferentes métodos como la cardioversión eléctrica, la cardioversión farmacológica, la ablación percutánea o quirúrgica⁽⁹⁾. Si bien es un tema controversial, la implementación de estrategia del control del ritmo versus estrategia del control de la frecuencia, algunos autores recomiendan que en todo paciente con fibrilación auricular de reciente diagnóstico se realice al menos un intento de llevar al paciente a ritmo sinusal (cardioversión eléctrica o farmacológica)^(1,7,14). El razonamiento para implementar esta estrategia es⁽¹⁾:

- Algunos pacientes no tendrán un segundo episodio de fibrilación auricular o solo eventos infrecuentes.
- La cardioversión puede mejorar la carga de síntomas, particularmente en pacientes jóvenes.
- En los pacientes con fibrilación auricular de reciente diagnóstico no se tiene claridad respecto al tiempo de evolución de su enfermedad. Por lo tanto, valdría la pena llevar a ritmo sinusal aquellos pacientes con algún grado de síntomas y evaluar si la restauración del ritmo sinusal tuvo algún impacto positivo para el control de estos.

Sin embargo, existen algunos escenarios donde no es recomendado implementar esta conducta ⁽¹⁾:

- Pacientes completamente asintomáticos, particularmente aquellos mayores de 85 años con comorbilidades, donde la intervención ofrece más riesgo que beneficios.
- Pacientes asintomáticos con evidencia que sugiere una fibrilación auricular de largo tiempo de evolución (>3 a 5 años). Los elementos que la sugieren son: aurícula marcadamente dilatada (>5,5 cm), electrocardiogramas previos con ritmo de fibrilación auricular en repetidas ocasiones.
- Trombo en la aurícula izquierda.

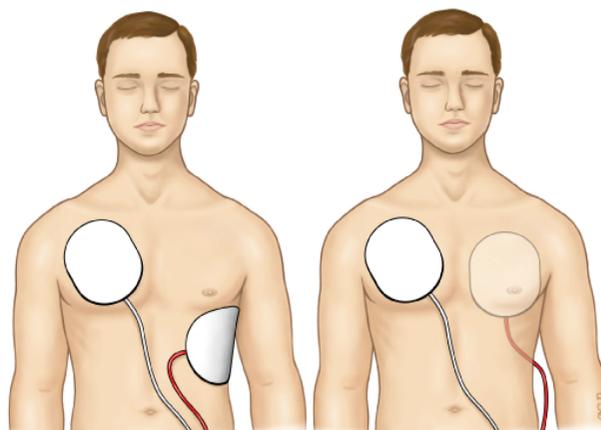
En caso de considerar la estrategia del control del ritmo como la terapia de elección, se debe evaluar el momento adecuado de dicha intervención. Es muy probable que, en pacientes con fibrilación auricular de reciente aparición, espontáneamente vuelvan a ritmo sinusal, y esto es incluso más factible en aquellos que lleven poco tiempo de evolución o exista una causa que la desencadenó⁽¹⁾. Por lo tanto, en pacientes con menos de 24 horas de evolución, no se deberá implementar una estrategia de control del ritmo, dado que es altamente probable que de manera espontánea regresen a ritmo sinusal. Si se opta por este tipo de estrategia, se deberá tener en cuenta algunas consideraciones respecto a la anticoagulación:

- Pacientes con fibrilación auricular de más de 48 horas de evolución que serán llevados a una estrategia del control del ritmo, deben recibir tres semanas previas de anticoagulación o realizar un ecocardiograma transesofágico para descartar la presencia de trombos en la aurícula izquierda. Posterior a la intervención, se debe administrar terapia anticoagulante mínimo por cuatro semanas, o en caso de tener riesgo cardioembólico (CHA₂DS₂-VASc) deberá continuar anticoagulado de manera indefinida.
- Pacientes con fibrilación auricular menor a 48 horas de evolución, pueden iniciar anticoagulación oral, llevarse a estrategia del control del ritmo y posterior a esta, continuar anticoagulados como mínimo por cuatro semanas o de manera indefinida según el riesgo cardioembólico.

- Pacientes con fibrilación auricular que espontáneamente regresen a ritmo sinusal en menos de 48 horas, deben anticoagularse según el riesgo cardioembólico.

Esta revisión no busca profundizar cada de una de las formas por medio de las cuales se puede llevar al paciente a ritmo sinusal, se recomienda al lector ahondar en otras fuentes bibliográficas que puedan ampliar esta información de manera más precisa(6,7,8,14).

Figura 1. Opciones de posicionamiento para desfibrilador manos libres



Izquierda: posición anterolateral.

Derecha: posición anteroposterior.

Fuente: adaptado de Knight BP. Basic principles and technique of external electrical cardioversion and defibrillation [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 7]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2JCq58h>.

Referencias bibliográficas

1. Phang R, Olshansky B. New onset atrial fibrillation [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 10]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2FuOnf4>.
2. Pava-Molano LF, Perafán-Bautista PE. Generalidades de la fibrilación auricular. Rev Colomb Cardiol. 2016;23(S5):5-8.
3. Stiell IG, Macle L. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: management of recent-onset atrial fibrillation and flutter in the emergency department. Can J Cardiol. 2011;27(1):38-46.
4. Rosselli D, Rodríguez AJ, García AA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. Rev Colomb Cardiol. 2013;20(6):383-5.
5. Atzema CL, Barret TW. Managing atrial fibrillation. Ann Emerg Med. 2015;65(5):532-9.
6. Restrepo CA. Cardioversión farmacológica. Rev Colomb Cardiol. 2016;23(S5):52-6.

7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):43e1-e84.
8. Naccarelli, GV, Ganz LI, Manning WJ. Atrial fibrillation: cardioversion to sinus rhythm [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 10]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2JSiiUj>.
9. Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Rodríguez-Arias EA, Sánchez-Moscoso PA. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. Iatreia. 2017;30(4):404-22.
10. Klein HH, Trappe H. Cardioversion in non-valvular atrial fibrillation. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):856-62.
11. Knight BP. Basic principles and technique of external electrical cardioversion and defibrillation [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 7]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2JCq58h>.
12. Botto G, Politi A, Bonini W, Broffoni T, Bonatti R. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. Heart. 1999;82(6):726-30.
13. Kirkland S, Stiell I, AlShawabkeh T, Campbell S, Dickinson G, Rowe BH. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. Acad Emerg Med. 2014;21(7):717-26.
14. London: National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/>
15. Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. Lancet. 2017;390(10105):1873-87.
16. Manning WJ, Singer DE, Lip G. Nonvalvular atrial fibrillation: anticoagulant therapy to prevent embolization [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 13]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2HRk05y>.
17. Lip G, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease. Europace. 2017;19(11):1757-58.
18. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. Circulation. 2014;130(23):2071-104.
19. Leung L. Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: dosing and adverse effects [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 13]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2FvfFSB>.
20. Ganz LI. Control of ventricular rate in atrial fibrillation: pharmacologic therapy [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 13]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2UbQFcx>.
21. Kumar K, Manning WJ. Rhythm control versus rate control in atrial fibrillation [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 13]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2TThbrM>.

22. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support 2010 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(18 supl. 3):S729-67.
23. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Höllinger K, Mori M, et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med*. 2010;28(2):159-65.
24. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
25. January CT, Wann S, Calkins H, Field ME, Chen LY, Furie KL, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;pii:S1547-5271(19)30037-2.

Emergencias hipertensivas

Santiago Álvarez López

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una condición que afecta a más de mil millones de personas en el mundo, con prevalencia en Colombia de 12,3%, según el estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas (ENFREC II), y una tendencia al aumento con la edad⁽¹⁾.

Cuando hablamos de las condiciones que ameritan tratamiento agudo, en el contexto de cifras tensionales elevadas, nos referimos a las crisis hipertensivas; las cuales, a su vez, se subdividen en urgencias y emergencias hipertensivas según las definiciones más recientes⁽²⁾.

Por su parte, las emergencias hipertensivas son situaciones en las que elevaciones agudas de las cifras tensionales, generalmente graves y, por definición, superiores a 180/110 milímetros de mercurio (mmHg), se asocian con lesión multiorgánica o, específicamente, a lesión de órgano blanco. Dichas situaciones son usualmente amenazantes para la vida o la integridad del paciente y, por eso mismo, requieren tratamiento inmediato y supervisión en un servicio que cuente con las herramientas adecuadas⁽³⁾.

Aunque es claro que un porcentaje mínimo de individuos con hipertensión arterial desarrollará una emergencia hipertensiva durante su vida y que, dentro de las crisis hipertensivas, las emergencias representan una minoría; también es claro que durante las últimas décadas, el diagnóstico de las emergencias hipertensivas ha aumentado, junto con la sensibilización y el reconocimiento temprano

por parte del personal médico en todos los niveles de atención; lo cual ha favorecido la implementación de intervenciones dirigidas que impacten sobre el curso natural de la enfermedad y los desenlaces de los pacientes, por lo que resulta importante el abordaje de este tópico.

Epidemiología

Como se mencionó previamente, solo una minoría de individuos, incluso con diagnóstico previo de HTA, desarrollarán emergencias hipertensivas. Se acepta que entre el 1 y el 3% de los pacientes hipertensos, presentarán esta entidad a lo largo de su vida. Así mismo, dentro de la totalidad de las crisis hipertensivas, las emergencias solo configuran una cuarta parte de los diagnósticos, especialmente en los individuos con enfermedad renal crónica (ERC) preexistente como morbilidad asociada⁽⁴⁾.

En cuanto a las diferencias poblacionales, las emergencias hipertensivas parecen afectar principalmente a los individuos masculinos (contrario a lo que pasa con las urgencias hipertensivas), con estilos de vida más sedentarios y de raza blanca. Como es de esperar, la edad avanzada y la interrupción del tratamiento farmacológico, han sido típicamente incluidos como factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad^(4,5).

Adicionalmente, se han descrito perfiles de presentación más comunes dentro de la población con este diagnóstico, donde cabe resaltar que, aun siendo una condición sistémica

mica, la evidencia de afectación de un solo órgano blanco representa hasta el 83% de los episodios, con afectación de dos e incluso tres o más órganos (o sistemas) en el 14 y 3% de los casos respectivamente(4,5).

En cuanto a los sistemas afectados, los reportes arrojan resultados variables. Por ejemplo, en un estudio avalado por la *American Heart Association* (AHA) publicado en el 2016, que describía la epidemiología de las emergencias hipertensivas en Norteamérica, la falla cardíaca se reportó como la condición definitoria de enfermedad en un porcentaje más significativo de pacientes, seguida por enfermedad cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio; mientras que, al contrario, en un estudio descriptivo con población latina publicado en el 2004, la mayoría de los pacientes presentaba lesiones cerebrovasculares (58%) y la minoría lesiones cardiovasculares (38%)(6,7).

Etiología y fisiopatología

La elevación aguda de las cifras tensionales puede darse en el contexto de la HTA esencial o secundaria, e incluso de forma idiopática en algunos de los pacientes. En general, tanto para las urgencias como para las emergencias, hay condiciones desencadenantes que implican riesgo o son, por sí mismas, suficientes para el desarrollo de la complicación hipertensiva(4) (**ver tabla 1**). Entre las causas secundarias, se destacan la enfermedad del parénquima renal, la enfermedad renovascular, los trastornos endocrinos y los eventos cerebrovasculares. Otras condiciones menos frecuentes, pero igualmente importantes, son las enfermedades sistémicas con potencial de afectación renal, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y las microangiopatías, donde resaltan la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU) y las complicaciones hipertensivas del embarazo, como la preeclampsia-eclampsia y el síndrome de HELLP (hemólisis, hipertransaminasemia y trombocitopenia)(8, 9).

Tabla 1. Causas de emergencias hipertensivas

1. Hipertensión esencial	Glomerulonefritis aguda
2. Enfermedad del parénquima renal	Vasculitis
	SHU
	PTT
3. Enfermedad renovascular	Ateromatosis
	Displasia fibromuscular
4. Preeclampsia - eclampsia	
5. Enfermedades del tejido conectivo	LES
	Esclerosis sistémica
6. Hiper-reactividad autonómica	Síndrome de Guillain-Barré
	Porfiria intermitente aguda
7. Endocrinas	Feocromocitoma
	Síndrome de Cushing

7. Endocrinas	Tumores secretores de renina
	Hiperaldosteronismo primario (rara)
8. Químicos-Farmacológicos	Cocaína
	Anfetaminas
	Ciclosporina
	EPO
	Simpaticomiméticos
	Intoxicación por plomo
	Desmorte de clonidina
9. Desórdenes del SNC	Accidente cerebrovascular
	Tumores cerebrales

EPO: eritropoyetina, **LES:** lupus eritematoso sistémico, **PTT:** púrpura trombótica trombocitopénica, **SHU:** síndrome hemolítico urémico, **SNC:** sistema nervioso central.

Fuente: adaptado de Varon J, Marik P. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical Care*. 2003;7(5):374-84.

La hipertensión esencial resulta tener un papel más importante en los pacientes de raza negra, con registros epidemiológicos que reportan hasta el 80% de las crisis hipertensivas explicadas de manera aislada por la hipertensión. Sin embargo, la preexistencia de la HTA puede disminuir la probabilidad de desarrollo de una emergencia hipertensiva, en tanto que los cambios adaptativos crónicos, en una entidad donde el endotelio juega un papel primordial, se comportarían como características protectoras para los órganos blanco ante los cambios agudos de las cifras tensionales. Es así mismo que, en individuos sin antecedente de HTA, incluso cambios menores de la tensión arterial podrían resultar lesivos para los diferentes sistemas^(8,9).

De lo anterior, se asume que cualquier trastorno con la capacidad de influir directa o indirectamente sobre los mecanismos reguladores circulatorios al alza, puede desencadenar en aumento sostenido de la resistencia vascular sistémica, lo que a su vez se representará en estrés vas-

cular y, finalmente, daño y disfunción endotelial. Si esta circunstancia no se corrige tempranamente, se verán favorecidos una serie de eventos en los que participarían la cascada de la coagulación, la activación neurohormonal, la inducción del estrés oxidativo y ciertas citoquinas como promotoras inflamatorias. Todo lo anterior, configurando un escenario que inevitablemente llevará a la hipoperfusión e isquemia⁽⁹⁾.

Evaluación clínica

Es de vital importancia que la aproximación clínica se haga de manera rápida y ágil, todo con la intención de establecer un plan terapéutico acorde con las necesidades del paciente y su enfermedad. Los profesionales de la salud deben enfocar su esfuerzo inicial en obtener una historia clínica completa, en la cual se identifiquen antecedentes de importancia como la HTA, desordenes cardiovasculares, desordenes endocrinos, cirugías recientes y la

medicación previamente prescrita, incluyendo los ajustes más recientes de la misma. Además, debe preguntarse activamente por la adherencia al tratamiento ambulatorio y el uso de drogas recreativas(4).

Los pacientes con emergencias hipertensivas pueden tener motivos de consulta relativamente comunes como náuseas, vómito, cefalea, dolor torácico, disnea, vértigo y síntomas neurológicos. Todos estos síntomas pueden estar presentes también en aquellos individuos que cursan con una urgencia hipertensiva, por lo que el reconocimiento de pistas, síntomas anexos y manifestaciones al examen físico, serán la herramienta de abordaje que marcará la diferencia a la hora de tomar decisiones(3,4).

Las recomendaciones en la literatura inclinan la prioridad en el examen físico hacia los órganos más comúnmente afectados, entre los que se incluyen: ojo, riñón, corazón y cerebro. Es por esta razón, que el personal médico debe estar entrenado en el enfoque semiológico por sistemas y familiarizado con la realización de la oftalmoscopia y un examen neurológico orientado. De base se define que, cualquier evidencia en el fondo de ojo compatible con alteración hemorrágica, papiledema o alteraciones vasculares, configuran el diagnóstico de emergencia hipertensiva en el contexto adecuado, y debe promover acciones terapéuticas en el médico tratante(9,10).

En todo paciente debe hacerse medición de las cifras tensionales en ambos brazos, y adicionar, por lo menos, una medición en extremidades inferiores en caso de encontrar los pulsos disminuidos. La presencia de somnolencia o

letargia, convulsiones y alteraciones visuales, debe hacer pensar en la encefalopatía hipertensiva, la cual raramente se asocia con manifestaciones neurológicas focales, y estas últimas, nos deben hacer considerar el accidente cerebrovascular (ACV). Adicionalmente, en un paciente con manifestaciones neurológicas, compromiso de la función renal y citopenias (anemia, trombocitopenia); las microangiopatías trombóticas se suman al diferencial. La combinación de diaforesis, temblor y taquicardia puede sugerir feocromocitoma, mientras que los episodios súbitos o relámpago de edema pulmonar deben hacer pensar en estenosis arterial renal(4,9,10).

En cuanto a los estudios paraclínicos, no hay directrices bien establecidas sobre lo que se deba, o no, solicitar protocolariamente. Sin embargo, se acepta que los pacientes deben contar, por lo menos, con estudios básicos que incluyan un conteo sanguíneo completo, función renal, uroanálisis, electrolitos, electrocardiograma (EKG) y una radiografía de tórax. Medidas adicionales deberán estar respaldadas por el enfoque individual de cada paciente, siempre evitando la exposición a intervenciones innecesarias y orientadas a la identificación del compromiso de órgano blanco. Por ejemplo, en datos extraídos del registro The Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT), se documentó que la implementación de la tomografía de cráneo era más común que otras prácticas más baratas y de fácil acceso como el uroanálisis y la oftalmoscopia. En las últimas guías de la sociedad europea para el tratamiento de la hipertensión arterial, publicadas en el 2018, se propone una estrategia diagnóstica para los pacientes con sospecha de emergencia hipertensiva(9,10) **(ver tabla 2)**.

Tabla 2. Aproximación diagnóstica para pacientes con sospecha de emergencia hipertensiva

Pruebas generales (todos)	Pruebas específicas
Oftalmoscopia	Troponina, CK-MB, NT-proBNP (compromiso cardiovascular)
EKG de 12 derivadas	Radiografía de tórax (sobrecarga hídrica)
Hemoglobina, conteo plaquetario, fibrinógeno	Ecocardiografía (disección aórtica, falla cardíaca)
Creatinina, TFG, electrolitos	Angiotomografía de tórax-abdomen (enfermedad aórtica aguda)

Pruebas generales (todos)	Pruebas específicas
Sedimento urinario, albuminuria/creatinuria	TAC-RM cerebral (compromiso del SNC)
LDH, haptoglobina	Ecografía renal (sospecha de estenosis arterial renal)
Prueba de embarazo*	Panel de tóxicos (uso de cocaína o anfetaminas)

CK-MB: creatin cinasa músculo/cerebro, EKG: electrocardiograma, LDH: deshidrogenasa láctica, NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal, RM: resonancia magnética, SNC: sistema nervioso central, TAC: tomografía computarizada, TFG: tasa de filtración glomerular.

* Prueba de embarazo para mujeres en edad reproductiva.

Fuente: adaptado de Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(3):3021-104

Diagnóstico

La finalidad diagnóstica en el escenario de la emergencia hipertensiva es la de reconocer el binomio etiología - órgano afectado o, en otras palabras, el de causa y efecto. Esto con el fin de establecer la mejor estrategia terapéutica, sabiendo que el órgano blanco indicaría ajustes en la terapia aguda, mientras que la causa podría implicar intervenciones adicionales tanto a corto como a largo plazo (ej. evitar los esteroides en el síndrome de Cushing o la esclerosis sistémica, planes de rehabilitación en el consumidor crónico de psicoactivos, profilaxis perioperatoria en caso de feocromocitoma, entre otras).

Es así, como podrían definirse ciertos cuadros sindrómicos como las presentaciones típicas de las emergencias hipertensivas, tales como⁽¹¹⁾:

- Pacientes con hipertensión maligna: que cursan con alteraciones en la oftalmoscopia, microangiopatía y coagulación intravascular diseminada (CID). El cuadro es caracterizado por la necrosis fibrinoide de pequeñas arterias en la retina, el riñón y el cerebro.
- Pacientes con hipertensión grave secundaria a feocromocitoma y daño de órgano blanco.
- Mujeres embarazadas con hipertensión grave o preeclampsia.

- Pacientes con hipertensión grave y otras condiciones clínicas.

Vale la pena mencionar a los pacientes con accidente cerebrovascular, tanto hemorrágico como isquémico, pues cursan con particularidades en el tratamiento que difieren principalmente en las metas y el momento óptimo de intervención.

Tratamiento

Por definición, las emergencias hipertensivas requieren tratamiento inmediato y supervisión en una unidad de cuidados intensivos, con estrategias farmacológicas casi invariablemente de prescripción intravenosa^(3,4,9,11).

El tratamiento agudo de las emergencias hipertensivas va de la mano con el sistema finalmente afectado, porque según este se deben plantear las metas, el tiempo y el mejor esquema para el paciente al que se enfrenta el personal tratante.

Ciertas consideraciones deben tenerse en cuenta como la correcta identificación de la condición del paciente (embarazo, intoxicación, etc.) y la necesidad de medicamentos con vidas medias cortas que aseguren la posibilidad de titulación según respuesta. En las tablas 3 y 4, se describen las metas según cada escenario y las especificidades sobre la prescripción de los medicamentos disponibles en nuestro medio^(3,11,12).

Tabla 3. metas y estrategias de tratamiento

Presentación clínica	Tiempo y meta de reducción	Primera (alternativa) línea de tratamiento
Hipertensión maligna	Algunas horas, disminuir el 20 a 25% de la TAM	Labetalol (nitropusiato)
Encefalopatía hipertensiva	2 a 6 horas, disminuir el 20 a 25% de la TAM	Labetalol (nitropusiato)
Evento coronario agudo	Inmediata - TAS <140 mmHg	Nitroglicerina o labetalol
Edema pulmonar agudo	Inmediata - TAS <140 mmHg	Nitropusiato o nitroglicerina. Adicionar diurético de ASA
Diseccción aórtica	Inmediata - TAS <120 mmHg y FC <60 lpm	Iniciar con betabloqueador y adicionar nitropusiato o nitroglicerina
Eclampsia y preeclampsia grave	Inmediata - TAS <160 mmHg y TAD <105 mmHg	Labetalol y sulfato de magnesio (considerar desembrazo)
ACV isquémico candidato a trombolisis	Antes de trombólisis, disminuir la TAS <185 mmHg y la TAD <110 mmHg	Labetalol (nitropusiato)
ACV isquémico no candidato a trombolisis	Solo si TAS >220 mmHg o TAD >120 mmHg. Primeras 24 horas, disminuir el 15%	Labetalol (nitropusiato)

ACV: accidente cerebrovascular, **FC:** frecuencia cardíaca, **TA:** tensión arterial, **TAS:** tensión arterial, **TAD:** tensión arterial diastólica.

Fuente: adaptado de Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(3):3021-104.

Tabla 4. medicamentos disponibles y posología

Medicamento	Inicio de acción	Dosis	Consideraciones
Esmolol*	1 a 2 min.	Bolo de 0,5 mg/kg. Infusión de 0,05 a 0,3 mg/kg/min.	Titular en 0,025 mg cada 4 min. Vigilar bradicardia
Metoprolol*	5 a 20 min.	Bolos de 5 mg cada 5 a 15 min.	Vigilar bradicardia
Labetalol*	2 a 5 min.	Bolo de 20 mg y repetir escalonado (20 a 80 mg) cada 5 a 10 min. Infusión de 2 a 4 mg/min.	Titular infusión en 1 a 2 mg/min. cada 2 horas. Vigilar bradicardia fetal y broncoespasmo.
Nitroglicerina	2 a 5 min.	Infusión entre 5 a 200 µg/min. Titular en 5 a 25 µg/min. cada 5 a 10 min.	Vigilar cefalea y taquicardia refleja

Medicamento	Inicio de acción	Dosis	Consideraciones
Nitropusiató de sodio	Segundos	0,25 a 10 µg/Kg/min. Titular en 0,1 a 0,2 µg/Kg/min. cada 5 min.	Precaución en ERC y enfermedad hepática. Riesgo de intoxicación por tiocianatos.

ERC: enfermedad renal crónica.

***Contraindicado en bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.**

Fuente: adaptado de Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(3):3021-104.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo [internet]. Ginebra: autor [citado 2018 dic. 18]; Disponible en <https://bit.ly/2VGWAJe>.
2. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. J Human Hypertens. 2016;30(8):463-6.
3. Benken ST. Hypertensive emergencies [internet]. CCSP. Book 1. Medical Issues in the ICU [citado 2018 ene. 7]. 2018. Disponible en: <https://bit.ly/2Cq4D0m>.
4. Tulman D, Stawicki S, Papadimos T, Murphy CV, Bergese SD. Advances in management of acute hypertension: a concise review. Discov Med. 2012;13(72):375-83.
5. Varon J, Marik P. Clinical review: the management of hypertensive crises. Critical Care. 2003;7(5):374-84.
6. Janke A, McNaughton C, Brody A, et al. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. J Am Heart Assoc. 2016;5(12):pii:e004511.
7. Vilela JF, Higashiyama E, Garcia E, et al. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. Arq Bras Cardiol. 2004;83(2):131-6.
8. Lagi A, Cencetti S. Hypertensive emergencies: a new clinical approach. Clin Hypertens. 2015;21:20.
9. Vaughan C, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet. 2000;356(9227):411-7.
10. Katz J, Gore J, Amin A, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: The Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. Am Heart J. 2009;158(4):599-606.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(3):3021-104.
12. AHA. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-248.

Manejo de la malaria

Gustavo Crespo Habib

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción y generalidades

La malaria es una enfermedad parasitaria tropical encontrada en 91 países a nivel mundial y es transmitida por la picadura del mosquito hembra *Anopheles* (1). Existen más de 120 especies de *Plasmodium*, sin embargo, la malaria es producida solo por 5 especies que infectan al hombre: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malarie*, *P. knowlesi* y *P. falciparum*; esta última siendo la de mayor riesgo por su capacidad de infectar eritrocitos de todas las edades, quedar atrapado en la microcirculación y por su resistencia a los antimaláricos. A pesar de los múltiples intentos por erradicar la enfermedad, este parásito continúa representando una gran carga en morbilidad y mortalidad con 445.000 muertes y más de 200 millones de casos tan solo en el año 2016. *P. falciparum* y *vivax* son las especies predominantes a nivel mundial, con una incidencia estimada de 207 y 8,5 millones de casos en 2016, respectivamente(8). Mientras la gran mayoría de casos de malaria por *P. falciparum* ocurren en África subsahariana (aproximadamente 190 millones de casos), *P. vivax* es la especie predominante en las Amé-

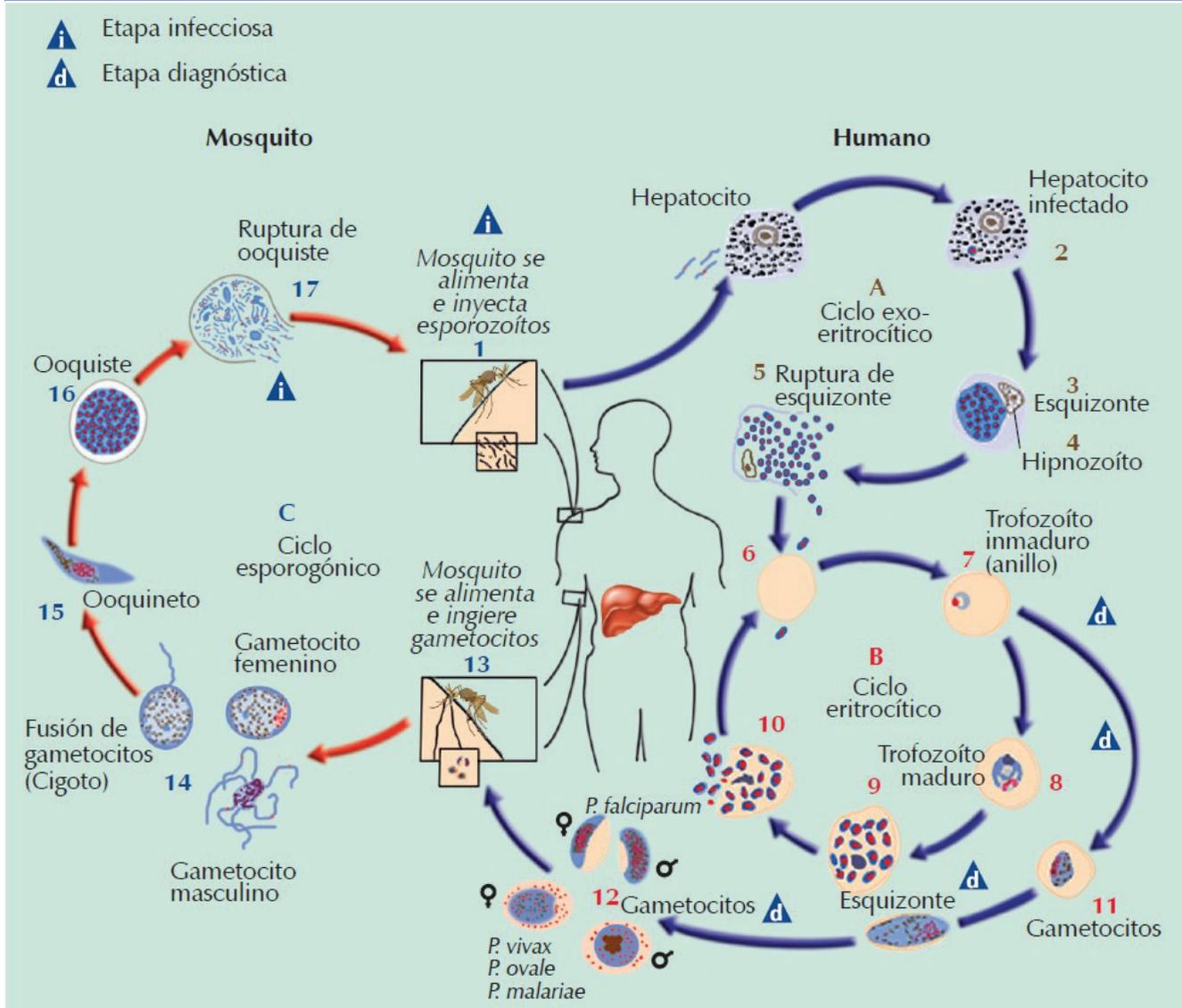
ricas. *P. ovale* y *P. malarie* tienen una distribución global, pero su incidencia es baja; por su parte *P. knowlesi* infecta principalmente a primates no humanos, pero se conocen casos de transmisión a humanos(1).

En el caso específico de Colombia, las especies de *P. vivax* y *falciparum* son las más comunes, con una prevalencia aproximada de 70 y 30%, respectivamente. *P. malarie* se encuentra en pocos municipios y focos dispersos a lo largo de la costa pacífica colombiana, principalmente en los departamentos del Valle del Cauca, Chocó y Cauca; mientras que *P. ovale* no se ha documentado en el país(6).

Patogénesis y ciclo vital del parásito

La malaria es transmitida al humano por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*, quienes introducen la forma infectante del parásito al torrente sanguíneo. El ciclo de vida del parásito está representado en la **figura 1**(2).

Figura 1. Ciclo de vida del parásito



Fuente: tomado de Campuzano-Zuluaga G, Blair-Trujillo S. Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. Medicina & Laboratorio 2010; 16: 311-354.

El ciclo de vida del parásito posee dos fases; una asexual que se da en el hospedero humano y otra sexual que se da en el vector. En el humano, el ciclo empieza con la fase exoeritrocítica (A) cuando por la picadura del mosquito, se introduce la forma infectante del parásito (**esporozoítos**) al torrente sanguíneo(1). Luego los esporozoítos migran al

hígado en aproximadamente 30 minutos, donde logran evadir la respuesta inmune de los macrófagos de Kupffer e infectan los hepatocitos(2). Una vez dentro del hepatocito, maduran aproximadamente en 4 semanas (tiempo de incubación) a **esquizontes tisulares**(3). Además, en las especies de *P. vivax* y *P. ovale* existe otra forma del

parásito, **el hipnozoíto**(4), donde el parásito persiste en forma latente dentro del hepatocito y es el responsable del fenómeno de recaída meses después de la infección primaria. Con la ruptura de los esquizontes tisulares se liberan **merozoítos** al torrente sanguíneo(5), iniciando la fase eritrocítica del ciclo (B), en la cual los parásitos se adhieren e invaden los eritrocitos(6). En los eritrocitos se desarrolla el estado de **trofozoíto** que pasa por un proceso de maduración, acumulando progresivamente hemozoína, pasando por las formas de **trofozoíto anular**(7), **trofozoíto maduro**(8) y **esquizonte**(9). El esquizonte eritrocítico acumula merozoítos y luego se rompe(10) liberando merozoítos que invadirán otros eritrocitos para continuar con la etapa de reproducción asexual eritrocítica del parásito. La liberación periódica de merozoítos de los esquizontes eritrocíticos produce los paroxismos de la malaria posteriores al primer paroxismo. Durante la fase eritrocítica, algunos trofozoítos se diferencian(11) a la forma sexual del parásito o **gametocito masculino** (microgametocito) o **gametocito femenino** (macrogametocito)(12). Los gametocitos circulantes son captados cuando el mosquito pica al hospedero durante la alimentación(13) y una vez en el intestino del mosquito, los gametocitos se fusionan para formar cigotos(14) e iniciar la parte sexual del ciclo en el mosquito (C). El cigoto se desarrolla a ooquistos invasores(15) que atraviesan el intestino medio y se transforman en un ooquiste(16) que, a través de divisiones mitóticas sucesivas, en 10 a 14 días producen miles de esporozoítos que luego son liberados del quiste(17) y que migran a las glándulas salivales, desde donde pueden infectar al humano para reiniciar el ciclo(1).

La fisiopatología de la malaria y las manifestaciones clínicas están estrechamente ligadas a la especie de parásitos y su ciclo de vida, y a la inmunidad del hospedero con malaria. El periodo de incubación es típicamente de 10 a 14 días para *P. falciparum*, de 2 a 3 semanas para *P. vivax* y *P. ovale* y, de 18 días o más para *P. malarie*. Los síntomas clásicos de la malaria corresponden con la ruptura del gran número de esquizontes circulantes que liberan merozoítos en la sangre, y después de varios ciclos eritrocíticos aumenta la concentración del factor de necrosis tumoral (TNF- α). Se ha encontrado que con la salida de los merozoítos del esquizonte se liberan múltiples molé-

culas con capacidad de activar macrófagos. La molécula del parásito con mayor potencial para estimular estas células entre algunas otras poco comprendidas, son los fragmentos de glisil-fosfatidil-inositol. La estimulación de los macrófagos por esta molécula induce la producción de citoquinas proinflamatorias y altas concentraciones de TNF- α , que generan un estado de inflamación sistémica produciendo los síntomas clásicos de la malaria.

Clásicamente se han descrito los picos periódicos de fiebre a intervalos correspondientes a la duración del ciclo eritrocítico de las especies infectantes (48 horas para *P. falciparum*, *vivax* u *ovale* y 72 horas para *P. malarie*), sin embargo, dado el desarrollo asincrónico de los distintos parásitos en un mismo individuo tales patrones son observados raramente(2).

P. falciparum tiene la capacidad única de originar el secuestro de los eritrocitos que contienen el parásito maduro dentro de vasos de mediano a pequeño calibre, evitando así el aclaramiento de los parásitos en el bazo, originando además lesión de las células endoteliales y obstrucción microvascular(4). La citoadherencia es mediada por la *proteína de membrana eritrocitaria 1* de *P. falciparum* (PfEMP1, por sus siglas en inglés), la cual es exportada hacia la superficie del eritrocito infectado. Distintos subtipos de PfEMP1 se unen a diferentes receptores endoteliales; por ejemplo, aquellos que se unen a la molécula 1 de adhesión intercelular y al receptor de la proteína C endotelial son asociados con malaria cerebral. Los eritrocitos infectados además se adhieren a otros no infectados (formación de rosetas) haciendo que disminuyan su capacidad de deformarse, exacerbando así la obstrucción microvascular. El efecto clínico del secuestro y la disfunción endotelial asociada va a depender del órgano comprometido; en el cerebro contribuye al estado de coma, mientras que en el pulmón predispone a falla respiratoria(2).

La anemia es una característica común de la malaria y típicamente tiene un origen multifactorial, siendo el secuestro esplénico, la principal causa en infecciones agudas debido a que el bazo filtra los glóbulos rojos infectados, así como aquellos dañados, pero no infectados. Adicionalmente, ocurre hemólisis intravascular la cual puede llegar

a ser masiva. Hay además supresión de la médula ósea y diseritropoyesis⁽¹⁾.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, que se puede acompañar de cefalea, escalofrío y sudoración profusa. Estos síntomas son intermitentes y generalmente aparecen 10 a 15 días después de la picadura del mosquito vector. La malaria se puede dividir según su presentación clínica en complicada y no complicada. En el caso de la malaria no complicada además de los síntomas antes mencionados, se pueden encontrar mialgias, dolor abdominal, náuseas, vómito, tos y diarrea, síntomas bastante inespecíficos que hacen el diagnóstico clínico poco confiable. Al examen físico, se puede encontrar palidez y hepatoesplenomegalia, rara vez con ruptura del bazo. Esta última complicación se puede presentar en pacientes infectados por cualquier especie de *Plasmodium*; sin embargo,

es más frecuente en infecciones por *P.vivax* que tienden a ser más crónicas, permitiendo así el mayor crecimiento del mismo⁽³⁾. Las adenopatías no son características y su presencia puede alertar la presencia de otra enfermedad. Puede haber hallazgos pulmonares, pero la consolidación no es una característica y se debe pensar en neumonía. Otro hallazgo importante a tener en cuenta para sospechar la enfermedad es la presencia de trombocitopenia⁽²⁾.

La malaria grave generalmente se asocia, aunque no exclusivamente, con la infección por *P. falciparum* y tiene criterios diagnósticos específicos (**ver tabla 1**)⁽⁵⁾. Las manifestaciones más comunes de la malaria grave son la malaria cerebral, la lesión pulmonar aguda, que puede progresar en un 25% de los casos a síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión renal aguda, que típicamente se presenta como una necrosis tubular aguda y acidosis. Estos pacientes requieren un manejo especial intrahospitalario, con medicación intravenosa, y en ocasiones pueden requerir manejo en una unidad de cuidado intensivo⁽¹⁾.

Tabla 1. Criterios de malaria grave

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Postración	Acidosis metabólica.
Alteración del estado de conciencia	Hipoglicemia (<40 mg/dL).
Síndrome de dificultad respiratoria	Anemia normocítica severa (Hb <5 g/dL).
Dos convulsiones o más en 24 horas	Lesión renal aguda (Cr >3 mg/dL).
Choque	Hiperparasitemia, >5% de eritrocitos parasitados o >50.000 parásitos/μL en Colombia.
Edema pulmonar	
Sangrado anormal	
Ictericia	

Hb: hemoglobina, Cr: creatinina.

Fuente: tomado de Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the treatment of malaria. 3a. ed. Geneva: autor; 2015.

Diagnóstico

Una vez la malaria es sospechada se deben solicitar pruebas microbiológicas para confirmarla. Dado lo inespecífico de los síntomas, todo paciente con fiebre o malestar general que viva o haya viajado en los últimos tres meses a una zona endémica, como mínimo debe ser evaluado para malaria con un método parasitológico. El método de referencia para el diagnóstico continúa siendo la gota gruesa (sensibilidad variable entre el 80 y el 95% y, especificidad del 100%), técnica que por medio de la microscopía de luz permite hacer el conteo de los parásitos y junto con el extendido de sangre periférica permite identificar la especie de *Plasmodium*. En la **fórmula 1**, se observa cómo calcular el número de parásitos por microlitro, y en la **fórmula 2**, se observa cómo se puede calcular el porcentaje de eritrocitos parasitados. La densidad de parásitos se asocia con la severidad de la malaria y se debe hacer monitoreo de esta al principio y durante el tratamiento para garantizar la resolución de la infección. La hiperparasitemia se asocia con anemia severa, coagulopatía, hipoglucemia, malaria cerebral y falla renal(2).

Fórmula 1. Cálculo de la parasitemia por microlitro de sangre

$$\text{Parásitos } /\mu\text{L} = (\text{Número de leucocitos } / \mu\text{L}) / (\text{Número de leucocitos contados}) \times \text{número de parásitos en la gota gruesa}$$

En caso de no contar con el recuento de leucocitos del paciente, se puede asumir una concentración promedio de 8.000/ μL (1).

Fórmula 2. Cálculo del porcentaje de eritrocitos parasitados.

$$\% \text{ Eritrocitos parasitados} = (\text{Eritrocitos parasitados en 33 campos}) / 100$$

Fuente: tomado de Medicina & Laboratorio 2010; 16: 311-354.

En caso de sospecha de malaria con un examen inicial de gota gruesa negativo, se debe continuar haciendo como mínimo otras dos gotas gruesas cada 12 a 24 horas, hasta

poder descartar el diagnóstico con seguridad. El extendido de sangre periférica se prepara con un volumen menor de sangre que la gota gruesa y se utiliza principalmente para determinar la especie de *Plasmodium* infectante(2).

Adicionalmente, existen *pruebas de diagnóstico rápido* (RDTs, por sus siglas en inglés), las cuales se encuentran cada vez más disponibles. Se fundamentan en la detección de antígenos específicos como es el caso de la *proteína 2 rica en histidina de P. falciparum* (PfHRP2) y pueden mantenerse positivas por varias semanas luego de que el parásito ha sido depurado completamente(2). En América Latina se encuentran con gran frecuencia microorganismos con delección del gen HRP2, haciendo este tipo de pruebas poco confiables. Parasitemias muy altas pueden además producir resultados negativos debido a un efecto prozona(1).

El umbral de detección de estos métodos es de aproximadamente 50 parásitos/ μL (microscopía) y 200 parásitos/ μL para las RTDs basadas en PfHRP2. Las pruebas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos proveen una mayor sensibilidad, a menudo menos de 1 parásito/ μL (1). Aunque estas últimas son utilizadas ampliamente en investigación, su uso en el escenario clínico se dificulta por costo, requerimientos de estandarización, personal entrenado y tiempo de ejecución. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) podría tener uso clínico en situaciones muy particulares, como en el diagnóstico en pacientes con sospecha de malaria y múltiples gotas gruesas negativas, en la confirmación de especie de *Plasmodium*; en la sospecha de malaria mixta por falla terapéutica (cubrimiento incompleto de quimioterapia); y, en el monitoreo de la respuesta al tratamiento (por ejemplo, en áreas con resistencia conocida a múltiples antimaláricos)(2).

Manejo de la malaria grave

Todos los pacientes diagnosticados con malaria grave deben recibir artesunato parenteral sin demora (**ver tabla 2**) (1). La hipoglucemia es una complicación seria de la malaria y es agravada por el tratamiento con quinina, de manera que se recomienda la monitorización frecuente de la glicemia, cada 4 a 6 horas en pacientes inconscientes y todos

deben recibir en forma continua una solución glucosada. El manejo de la hipovolemia y la acidosis requiere del reem-

plazo cuidadoso con cristaloides para reducir el riesgo de edema pulmonar(1).

Tabla 2. Tratamiento de la malaria grave

Tratamiento inicial	Artesunato IV (2,4 mg/kg/dosis) a las 0, 12 y 24 horas; luego cada 24 horas.
Alternativas	Infusión de quinina (prolonga el QTc); dosis de carga de 20 mg/kg (durante 4 horas) al ingreso, luego 10 mg/kg (durante 2 horas) cada 8 horas. Artemeter intramuscular; 3,2 mg/kg como dosis inicial, luego 1,6 mg/kg cada 24 horas.
Una vez tolere la vía oral	Tratamiento con artemeter/lumefantrina 1,5/9 mg/kg cada 12 horas durante 3 días.

Fuente: tomado de Ashley EA, Pyae Phyto A, Woodrow CJ. Malaria. Lancet. 2018;391(10130):1608-21.

La anemia grave requiere corrección urgente prestando gran atención al estado circulatorio. Las convulsiones deben ser controladas con benzodicepinas y si son recurrentes debe considerarse la administración de anticonvulsivantes de larga acción, con monitorización estrecha de la función respiratoria. La función renal se debe evaluar a diario y se recomienda el uso temprano de terapia de reemplazo renal. En pacientes no intubados, se recomienda pasar una sonda nasogástrica y retardar la alimentación enteral por 72 horas para reducir el riesgo de neumonía por aspiración(1).

En los pacientes con malaria cerebral se deben realizar hemocultivos y estudios de líquido cefalorraquídeo, además de iniciar antibióticos de amplio espectro en forma empírica a la espera de los resultados de laboratorio y la mejoría clínica. La malaria grave está asociada con infecciones bacterianas concomitantes, siendo la bacteriemia por *Salmonella* una de las más frecuentemente descritas(1).

En estos pacientes se recomienda monitorizar la densidad parasitaria (cada 6 a 12 horas) para confirmar la

depuración completa (usualmente dentro de 72 horas), aunque la mejoría clínica a menudo toma mucho más tiempo. Una vez el paciente está consciente, es capaz de tolerar la vía oral y ha recibido al menos 24 horas de tratamiento parenteral, se puede continuar su administración vía oral con un esquema basado en artemisinina, usualmente artemeter/lumefantrina(7).

Manejo de la malaria no complicada

Al momento de prescribir antimaláricos debemos considerar principalmente la especie infectante y el riesgo de resistencia(1) (**ver tabla 3**). El esquema de primera línea para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en Colombia es la combinación de artemeter más lumefantrina, una de las combinaciones terapéuticas con derivados de la artemisinina recomendadas por la OMS para regiones con resistencia a los antimaláricos, como Colombia(7).

Tabla 3. Tratamiento de la malaria no complicada

Malaria no complicada por <i>P. falciparum</i> .	Artemeter/lumefantrina; 1,4 a 4/ 10 a 16 mg/kg, cada 12 horas (con los alimentos) por 3 días.
Malaria no complicada por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> .	Cloroquina 10 mg base/kg a las 0 y 24 horas, seguido por 5 mg base/kg a las 48 horas. Más: Primaquina 0,25 mg/kg/día, durante 14 días. Dosis máxima de 15 mg/día.

Fuente: tomado de Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. Lancet. 2018;391(10130):1608-21.

En el caso de los pacientes con malaria por *P. vivax*, el objetivo es eliminar los parásitos en sangre y, también las formas hipnozoíticas que permanecen en el hígado y de esta forma evitar las recaídas. El tratamiento debe incluir un esquizotónico sanguíneo (cloroquina) y, un esquizotónico tisular (primaquina). A diferencia de la malaria por *P. falciparum*, el *P. vivax* continúa altamente sensible a la cloroquina y, por lo tanto, sigue siendo la droga de elección⁽⁵⁾.

Las infecciones por *P. malariae* y *P. ovale* no son frecuentes en Colombia; casos autóctonos por *P. malariae* se notifican en números bajos y se considera que no hay transmisión por *P. ovale* en el país. La dosificación de la cloroquina en estas dos situaciones es la misma que la usada en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*. *P. ovale* puede presentar recaídas, al igual que *P. vivax*, por eso en caso de un diagnóstico de infección por *P. ovale*, la cloroquina debe ir acompañada de primaquina⁽⁷⁾.

Las recrudescencias (una limpieza incompleta de la parasitemia) en *P. vivax* son raras en nuestro medio (porque las cepas siguen siendo muy sensibles a la cloroquina), pero pueden ocurrir, especialmente por problemas de absorción, mala dispensación (niños) o falta de adherencia al esquema prescrito. En caso de ocurrir se esperaría que sean tardías, entre el día 21 a 28 del inicio del tratamiento, pero podrían ocurrir antes, especialmente si el tratamiento se ha tomado incorrectamente. Ante esta situación, debe indagarse sobre cómo fue la adherencia al tratamiento y la ocurrencia de vómitos en los primeros 30 minutos posteriores a alguna de las dosis. Deberá revisarse si la dosificación estuvo acorde

con el peso y también deberá descartarse que no se trate de un error de diagnóstico ante una malaria mixta o malaria por *P. falciparum*. Confirmado el diagnóstico de persistencia de formas asexuales de *P. vivax* y con la sospecha de una ingesta inadecuada, lo indicado es repetir la cloroquina y realizar un seguimiento cuidadoso de la respuesta terapéutica con controles los días 3, 7, 14, 21 y 28 postratamiento. Artemeter + lumefantrina en la misma dosis que para *P. falciparum* puede usarse como alternativa en casos donde se considere que la dosificación de cloroquina fue adecuada. En estos casos, se recomienda también repetir la primaquina a una dosis de 0,25 mg/kg/día por 14 días⁽⁷⁾.

Las recaídas aparecen en aproximadamente el 60% de los pacientes no tratados o inadecuadamente tratados. A nivel mundial, se considera que en zonas tropicales las cepas de *P. vivax* muestran diferentes patrones de recaídas, normalmente con períodos de latencia cortos, esto es, entre 8 a 10 semanas. Ante la presencia de una recaída (en áreas endémicas, será imposible de diferenciar de una reinfección), lo indicado es realizar el tratamiento completo con cloroquina y repetir el tratamiento con primaquina en la misma dosificación que el episodio inicial⁽⁷⁾.

Manejo de la malaria mixta no complicada

Las infecciones mixtas (coinfeción de *P. falciparum* con *P. vivax*) pueden ser más frecuentes que lo que la práctica de

rutina de la microscopía registra. En Colombia, la proporción de casos de malaria mixta registrados anualmente es de aproximadamente 1% del total de los casos. El error en este diagnóstico puede llevar a falla terapéutica con persistencia de la infección por *P. falciparum*, por la mala respuesta de este parásito a la cloroquina en Colombia, o en el caso contrario, a la ocurrencia de recaídas por la falta de administración de la primaquina en *P. vivax*. El tratamiento recomendado para este tipo de infección es el mismo esquema de malaria por *P. falciparum* no complicada con la adición de primaquina durante 14 días, en la misma dosificación que lo indicado en la mono infección por *P. vivax*(7).

Seguimiento de los casos de malaria no complicada

En los casos de malaria no complicada, la remisión de los síntomas comienza a ocurrir rápidamente después del inicio del tratamiento parasitológico. En la malaria por *P. falciparum* el uso de los derivados de artemisinina lleva a una rápida reducción de la parasitemia y mejoría clínica en pocos días. La respuesta a la cloroquina en malaria por *P. vivax* también se caracteriza por una mejoría clínica rápida. En todos los casos, los pacientes deben ser cuidadosamente instruidos sobre la necesidad de volver a consultar en caso de persistencia de la sintomatología y, en tales circunstancias, deberá realizarse nuevamente la gota gruesa. Normalmente, con los medicamentos de uso en Colombia para las dos formas de malaria, se espera una reducción total de la parasitemia para el día 4 del tratamiento. La persistencia de fiebre a partir del día 3 debe alertar sobre posible falla al tratamiento, que debe ser confirmada inmediatamente con la gota gruesa. A partir del día 7 postratamiento, la presencia de parásitos en la gota gruesa (así no haya fiebre) se considera falla terapéutica(7).

Adicionalmente, cualquiera de las siguientes condiciones se consideran también fracaso terapéutico en el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*:

- i) La persistencia de parásitos el día 2 en un nivel superior a la parasitemia del día 0 (considerando como 0 el día del inicio del tratamiento).

- ii) Parasitemia el día 3 \geq 25% de la parasitemia inicial (del día 0).

- iii) La persistencia de fiebre el día 3 con parasitemia(7).

En situaciones ideales, es recomendable citar a los pacientes a un control parasitológico al día 3 y 7 de tratamiento, alertando sobre consultar antes en caso de persistencia de la fiebre. Los pacientes con elevadas parasitemias, así no cumplan criterios de malaria grave, deben ser cuidadosamente seguidos diariamente con gota gruesa durante los primeros días, por el mayor riesgo de cursar con falla terapéutica. Una vez demostrada la adecuada administración y tolerancia del medicamento, si el paciente está en falla terapéutica, se deben considerar tratamientos de segunda línea(7).

Prevención

La malaria puede ser prevenida mediante diferentes estrategias. Entre estas, se encuentra la quimioprofilaxis; la cual es empleada en zonas de alta endemicidad en grupos de mayor riesgo como los niños, las mujeres en embarazo y los viajeros. El tratamiento preventivo intermitente consiste en la administración de sulfadoxina/pirimetamina en todas las consultas prenatales desde el segundo trimestre de embarazo, con un intervalo mínimo entre las dosis de un mes. En niños se administra la medicación con cada vacunación rutinaria(1). En viajeros a zonas endémicas frecuentemente se utiliza la combinación de atovacuona/proguanil o doxiciclina. Por último, pacientes infectados con VIH quienes reciben trimetopim/sulfametoxazol como profilaxis para infecciones oportunistas son a la vez protegidos contra la malaria(1).

Otra estrategia, consiste en el control del vector; la piedra angular es el uso de toldillos impregnados con insecticidas de larga acción, así como la fumigación. El uso de repelentes no ha demostrado un efecto protector convincente. Por último, a pesar de los múltiples intentos por desarrollar una vacuna, hasta el momento no hay disponible ningún tipo de vacuna que sea efectiva en la prevención de la malaria en adultos(1).

Conclusión

La malaria es una enfermedad altamente prevalente en Colombia, es por esto por lo que debe estar dentro del diagnóstico diferencial de todo paciente con síndrome febril. Una vez la malaria es sospechada se deben solicitar pruebas microbiológicas para confirmarla; por su rendimiento diagnóstico, amplia disponibilidad y bajo costo, el método de referencia para el diagnóstico continúa siendo la gota gruesa. Una vez diagnosticada la enfermedad, así como la especie infectante se debe realizar un análisis cuidadoso

del paciente para identificar marcadores de severidad que conllevan a una estrategia de tratamiento específica y seguimiento estrecho, recordando siempre que los pacientes con infección por *P. vivax* requieren tratamiento con primaquina para evitar la recaída de la enfermedad. Finalmente, en pacientes con malaria no complicada el tratamiento usualmente se administra vía oral en forma ambulatoria, realizando igualmente un seguimiento clínico y microbiológico que permite asegurar la curación, así como sospechar en forma temprana la aparición de resistencia a los medicamentos administrados.

Referencias bibliográficas

1. Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. Lancet. 2018;391(10130):1608-21.
2. Campuzano-Zuluaga G, Blair-Trujillo S. Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. Medicina & Laboratorio. 2010;16(7-8):311-54.
3. White NJ, Pukrittayakame S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet. 2014;383(9918):723-35.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8a. ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
5. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the treatment of malaria. 3a. ed. Geneva: autor; 2015.
6. Cortés JA, Romero Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. Infectio. 2016;21(1):39-50.
7. Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Guía de atención clínica en malaria. Bogotá: autor; 2010.
8. Organización Mundial de la Salud. World malaria report 2017. Geneva: autor; 2017.

Urgencias oncológicas metabólicas

Simón Cano Rodas

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Eder Espitia Gómez

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Se estima incremento en la población colombiana entre el 2000 y 2020 de 40,3 a 50,9 millones de habitantes, este aumento estará acompañado de la ampliación en la expectativa de vida son uno de los factores que explican una mayor incidencia de cáncer. En el 2012, se estimaron 14 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, en Colombia se presentaron 71.442. Una proporción de los pacientes con cáncer presentarán urgencias metabólicas asociadas a su enfermedad y, estas complicaciones tendrán alto impacto en la mortalidad, por lo que es importante conocer el diagnóstico y el tratamiento para médicos generales y especialistas, este capítulo, hará énfasis en el síndrome de lisis tumoral y la hipercalemia de la malignidad⁽¹⁾.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un conjunto de alteraciones metabólicas secundarias a la muerte de células neoplásicas que liberan su contenido a la circulación, esto puede ocurrir espontáneamente o como respuesta a la terapia antineoplásica, generando hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia^(2,3).

Puede presentarse en neoplasias hematológicas y menos frecuente en tumores sólidos, con incidencia variable dependiendo del tipo de neoplasia; los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen una incidencia de 0,33%, mientras que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B pueden presentarla hasta en el 26,4%⁽⁴⁾.

¿Tiene mi paciente SLT?

El SLT puede presentarse con síntomas inespecíficos como disminución del gasto urinario, síntomas de uremia, convulsiones, hasta la muerte, o con alteraciones paraclínicas asintomáticas, por lo que se debe tener alta sospecha diagnóstica⁽³⁾.

Para definir y clasificar el SLT se ha usado la clasificación de Cairo-Bishop. Se considera síndrome de laboratorio si cumple dos o más alteraciones metabólicas que se presenten de forma simultánea en el lapso de 24 horas; 3 días antes o 7 días después de iniciar la terapia, mientras que el síndrome clínico se define con lo anterior más un criterio clínico⁽²⁾ (ver tabla 1).

Tabla 1. Definición de lisis tumoral de laboratorio y clínico

Síndrome de lisis tumoral de laboratorio	
Ácido úrico	>8 mg/dL.
Potasio	>6 mmol/L.
Fósforo	> 4,5 mg/dL.
Calcio	Calcio corregido <7 mg/dL o calcio ionizado <4,5 mg/dL.

Síndrome de lisis tumoral clínico	
ACMS por hiperkalemia*.	
ACMS, irritabilidad neuromuscular *** o convulsión **.	
Aumento en creatinina $\geq 0,3$ mg/dL de basal**** u oliguria (<0,5mL/kg/h por 6 horas).	

* Probable o definitivamente causada por hiperkalemia.

** Probable o definitivamente causada por hipocalcemia.

*** Incluye tetania, parestesia, signo de Trousseau o Chvostek.

**** $\geq 1,5$ veces el límite superior normal para la edad si no se tiene basal.

ACMS: arritmia cardíaca o muerte súbita.

Una vez tolere la vía oral

Tratamiento con artemeter/lumefantrina

1,5/9 mg/kg cada 12 horas durante 3 días.

Fuente: adaptada de:
Howard SC. Current
concepts: The Tumor Lysis
Syndrome. N Engl J Med.
2011;364(19):1–11.

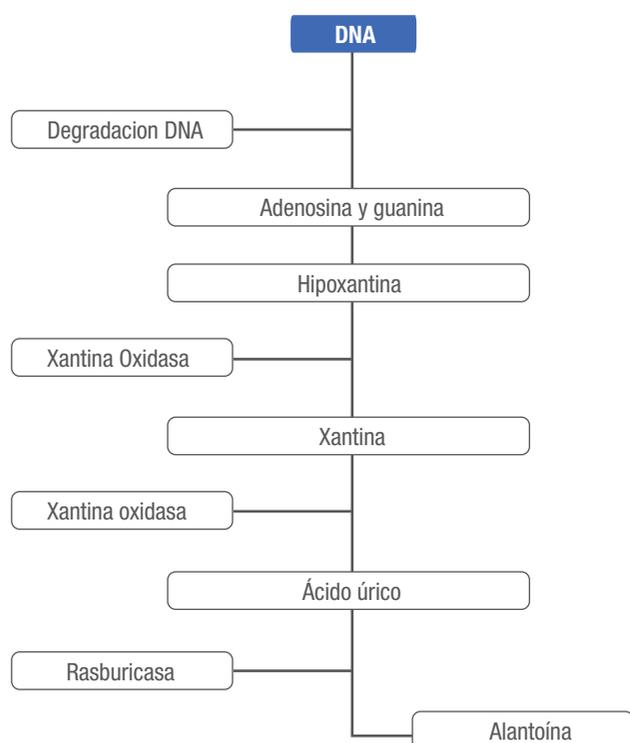
Tradicionalmente, en la clasificación de Cairo-Bishop se tenía en cuenta el aumento del 25% de las variables de laboratorio, este campo solo es relevante si el resultado está por fuera del rango de normalidad(2,5).

Fisiopatología:

Si la acumulación de fosfato, potasio y ácido úrico es más rápida que su eliminación se desarrolla SLT.

Ácido úrico: los ácidos nucleicos se degradan por medio de la xantina oxidasa para transformarse en ácido úrico (**ver figura 1**) que tiene la capacidad de generar lesión renal por varios mecanismos, entre ellos, la precipitación de cristales, la vasoconstricción renal, la alteración en la autorregulación, la disminución del flujo renal y la inflamación(2,3).

Figura 1. Síntesis de ácido úrico



Fuente: adaptada de: Howard SC. Current concepts: The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1–11.

La hiperfosfatemia resulta de la liberación rápida de fósforo intracelular de células malignas (tiene cuatro veces más concentración que una célula normal), esta alteración genera hipocalcemia, manifestándose con irritabili-

dad muscular, arritmias y convulsiones, la precipitación de cristales de fosfato de calcio puede generar lesión renal o precipitarse en otros sitios del cuerpo como el sistema de conducción cardíaca generando arritmias potencialmente fatales(2,6).

La lisis tumoral libera citocinas que pueden causar síndrome de respuesta inflamatoria con hipotensión, disfunción multiorgánica y lesión renal, esta última, dificulta la eliminación de potasio, ácido úrico, xantina y fosfato, aumentando el riesgo de desarrollar SLT(2).

¿Tiene mi paciente riesgo de SLT?

El riesgo está determinado por el tipo de cáncer, el tratamiento y las condiciones de base. Entre los factores relacionados con el tipo de cáncer se encuentran; la alta carga tumoral, el compromiso de la médula ósea y la alta tasa de proliferación; ahora bien, entre los factores del paciente se encuentran; la presencia de nefropatía de base, la deshidratación, la hipotensión, la exposición a nefrotóxicos, entre otros(2,3,7).

Riesgo bajo: tumores sólidos (excepto neuroblastomas, células germinales y cáncer de pulmón de células pequeñas [intermedio]), mieloma múltiple, leucemia mieloide o linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin (LNH) indolente, leucemia mieloide aguda (LMA) con blancos <25.000/ μ L y LDH <2 veces el límite superior normal (LSN) (7).

Riesgo intermedio: LMA con conteo de blancos entre 25.000 y 100.000/ μ L o LDH >2 LSN, LNH grado intermedio (LDH 2 LSN), leucemia linfoblástica aguda (LLA) con blancos <100.000/ μ L y LDH <2 LSN, linfoma de Burkitt (LDH <2 x LSN) (7).

Riesgo alto: LLA con blancos >100.000/ μ L o LDH >2 x LSN, LMA con blancos >100.000/ μ L, linfoma de Burkitt (LDH >2 LSN o estadio III/IV), enfermedad de riesgo intermedio con disfunción renal o elevación de ácido úrico, potasio o fosfato (no se incluye el calcio porque no es una consecuencia directa del síndrome, en la mayoría de los casos está asociado a altos niveles de fosfato) (7).

Tratamiento

Prevención de lesión renal: la hidratación mejora la perfusión renal, la filtración glomerular y disminuye la acidosis, previniendo la precipitación de los cristales. Usualmente, esto se logra con la administración de 3 mL/m²/día de líquidos endovenosos con una meta de gasto urinario de 2 mL/kg/hora. Por ejemplo, para un adulto de 70 kg con talla de 1,7 metros (superficie 1,82 m²), los líquidos aproximados son de 227 mL/hora (2,4).

Disminución de ácido úrico: el alopurinol inhibe la xantina oxidasa, previniendo la formación de ácido úrico sin actuar sobre el existente, por lo cual, tarda dos o más días para disminuir sus niveles. Es apropiado para los pacientes con riesgo intermedio o bajo de SLT, la dosis es de 200 a 400 mg/m²/día dividido entre una a 3 dosis, máximo 800 mg al día y, se disminuye la dosis al 50% si hay falla renal(2,3,8).

La rasburicasa es una forma recombinante de urato oxidasa (los humanos carecen de esta enzima), la cual metaboliza el ácido úrico a alantoína, un producto altamente soluble, a diferencia del alopurinol, este medicamento disminuye el ácido úrico ya formado y, en algunos estudios ha demostrado menor estancia en UCI y días de hospitalización con menores costos totales intrahospitalarios, sin embargo, faltan estudios de costo efectividad, está indicada en los pacientes de alto riesgo a una dosis de 0,2 mg/kg/día(2,3,4,9,10).

El febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa, se ha encontrado mayor efectividad para disminuir el ácido úrico comparado con el alopurinol, sin embargo, falta evidencia para determinar su utilidad en el SLT (3).

Hiperfosfatemia: se debe limitar la ingesta oral de fosfatos y, a pesar de la baja evidencia, se han usado quelantes del fósforo como el hidróxido de aluminio a una dosis de 50 a 150 mg/kg/día. En pacientes que no responden a terapia médica está indicado el uso de diálisis (2,3,6).

Hiperkalemia: el manejo de hiperkalemia en el contexto de SLT no difiere del tratamiento en otras patologías. Si hay cambios en el electrocardiograma se indica el uso

de gluconato de calcio (1 g) endovenoso, al igual que el uso de insulina (10 UI) con dextrosa y, el salbutamol (10 a 20 mg) nebulizado(3,11).

Hipocalcemia: el control de los niveles de fósforo puede prevenir la hipocalcemia, cuando es sintomática, se debe tratar con las menores dosis posibles de gluconato de calcio (50 a 100 mg/kg/dosis), ya que la administración de calcio puede generar mayor cristalización de fosfato de calcio, por lo que se debe reservar solo cuando se acompaña de síntomas que no mejoran con la corrección de la hiperfosfatemia(2,6).

Diálisis: está recomendada cuando las medidas descritas previamente han fallado para prevenir el deterioro renal, hay sobrecarga hídrica significativa y persisten las alteraciones metabólicas(12).

¿Cómo debo seguir a mi paciente?

Siempre se debe monitorizar el gasto urinario, así como el balance de líquidos en pacientes con SLT o riesgo de presentarlo. Los pacientes de alto riesgo deben estar monitorizados con control de electrolitos, ácido úrico y creatinina cada 4 a 6 horas; los de riesgo intermedio, requieren de monitoreo cada 8 a 12 horas; a los de bajo riesgo, se les puede hacer control diario. No se debe olvidar en ningún caso, la realización del EKG, en especial cuando hay alteraciones electrolíticas y en primeros niveles de complejidad, donde puede aportar datos sobre la presencia de estas si no se dispone de ionograma(2).

Hipercalcemia de la malignidad

Se presenta en el 30% de los pacientes con malignidad, es un marcador de mal pronóstico, dado que la mayoría de las neoplasias se encuentran en estadios avanzados al momento de su detección. Junto con el hiperparatiroidismo primario explican el 90% de las causas de hipercalcemia. Debe pensarse en hipercalcemia de la malignidad cuando se detecta el calcio elevado con síntomas o con elevaciones en rango moderado a grave (ver tabla 2 y 3).

Los tumores que más frecuentemente se acompañan de hipercalcemia son: carcinoma de pulmón, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer renal de células claras y tumores escamocelulares metastásicos.

Se define como calcio sérico total o ionizado por encima del

valor de referencia y, es secundaria a mecanismos fisiopatológicos propios de ciertas neoplasias. Por lo general, se tiene en cuenta el calcio sérico total dada su mayor facilidad de medición y se corrige con el valor de la albúmina sérica así: $Ca \text{ corregido (mg/dL)} = \text{calcio medido (mg/dL)} + 0,8 \times (4,0 - \text{concentración de albúmina [g/dL]})$ (13).

Tabla 2. Valores séricos normales de calcio

Referencia de laboratorio	Hipercalcemia (mg/dL)	Hipercalcemia (mmol/L)
Calcio sérico total	>10,5	>2,63
Calcio ionizado	>5,6	>1,4

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Grados de hipercalcemia

Grado de hipercalcemia	Calcio total (mg/dL)	Calcio total (mmol/L)	Calcio ionizado (mg/dL)	Calcio ionizado (mmol/L)
Leve	10,5 a 12	2,63 a 3	5,6 a 8	1,4 a 2
Moderada	12 a 14	3 a 3,5	8 a 10	2 a 2,5
Grave	>14	>3,5	>10	>2,5

Fuente: elaboración propia.

Además de la malignidad, la hipercalcemia tiene otras etiologías que se deben tener presentes como diagnósticos diferenciales y, en el caso de los medicamentos, deben suspenderse antes de iniciar estudios adicionales. A continuación, se mencionan algunas:

Hiperparatiroidismo: primario, secundario, terciario.

Enfermedades granulomatosas: tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis, enfermedad inflamatoria intestinal.

Medicamentos: sobredosis de vitamina D, diuréticos tiazídicos, litio, sobredosis de vitamina A, antiácidos que tienen calcio.

¿Cuáles son los mecanismos asociados a hipercalcemia de la malignidad y qué consideraciones clínicas son importantes?

Hipercalcemia humoral: explica el 80% de los casos de hipercalcemia de la malignidad, usualmente tumo-

res sólidos (carcinoma escamocelular de cabeza, cuello, esófago, cérvix y pulmón, cáncer de mama, ovario, endometrio, vejiga y renal) y pocos casos de neoplasia hematológica. Se asocia a la producción de PTHrp, el cual es similar a la PTH en la secuencia de los primeros 13 aminoácidos; de ahí, que estimula la resorción ósea, la excreción del fósforo de los túbulos proximales y la reabsorción del calcio de los túbulos distales; no obstante, no estimula la producción de 1-25 dihidroxivitamina D. Dada su alta frecuencia, debe pensarse inicialmente en este mecanismo en aquellos en quienes se sospeche hipercalcemia de la malignidad. Cabe mencionar que no necesariamente debe haber presencia de metástasis óseas para que se produzca este tipo de hipercalcemia⁽¹⁶⁾.

Osteólisis local: representa el 20% de hipercalcemia de la malignidad, especialmente en mieloma múltiple y en los tumores sólidos con metástasis óseas líticas como el cáncer de mama, pulmón, entre otros. Usualmente, cursan con importante metástasis óseas y es mediada por la producción local de PTHrp o citoquinas (IL1, IL3, IL6, IL 8, TNF α , TGF α y β , linfotóxica, proteína inflamatoria de los macrófagos 1 α) que estimulan la actividad de los osteoclastos generalmente a través de RANK-RANKL. Los sitios comprometidos serán aquellos que cuentan con mayor irrigación: cuerpos vertebrales, calota, caja torácica, pelvis y segmento proximal de húmero y fémur. En el mieloma múltiple, a diferencia de la mayoría de las neoplasias hematológicas que no tienen compromiso óseo, este será del 70% al momento del diagnóstico y del 80% en fases avanzadas; las lesiones óseas son líticas y focales, y se puede acompañar de anemia normocítica normocrómica no explicada, proteínas séricas totales aumentadas, proteína monoclonal en orina o suero, injuria renal aguda y fenómeno de rouleaux. En lo que respecta al cáncer de mama, se presenta entre el 65 y el 75% de los casos de enfermedad avanzada; las lesiones óseas son líticas en el 50%, pero también, pueden ser mixtas y blásticas a diferencia del mieloma múltiple, de ahí, que la fosfatasa alcalina puede estar elevada por ser un marcador de actividad blástica⁽¹⁶⁾.

Producción extrarrenal de 1,25(OH)2D: ocurre en <1% de los casos de hipercalcemia de la malignidad,

generalmente en linfomas. Otras malignidades incluyen: seminoma, leiomioblastoma, carcinoma broncogénico de células escamosas, granulomatosis linfomatoidea, disgerminoma y tumor miofibroblástico inflamatorio. Los niveles aumentados de 1,25(OH)2D van a estimular la absorción intestinal de calcio; otros efectos son: supresión de la PTH, aumento de la resorción ósea y disminución de la excreción renal de calcio y fósforo⁽¹⁶⁾.

En el linfoma Hodgkin, la hipercalcemia de la malignidad ocurre en el 5% de los casos y todos son explicables por este mecanismo. La mayoría de los pacientes tienen un ganglio aumentado de tamaño o una masa en la radiografía de tórax. De acuerdo con una revisión sistemática también presentan: calcio >12 (84%), Ann Arbor III o IV (74%) y síntomas B (68%); la evidencia radiológica de lesiones óseas líticas se registró solo en 3 de 23 pacientes. Finalmente, otros hallazgos que acompañan a la hipercalcemia son: anemia normocítica o microcítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, linfopenia e hipoalbuminemia.

En linfoma no Hodgkin, la hipercalcemia ocurre en el 15% de los casos. De éstos, un tercio es por producción extrarrenal de 1,25 dihidroxi D3, y el 50% es por osteólisis local (IL 1, TNF α y TGF β) y el restante por PTHrp. La mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad o con linfoma tipo bulky, sin evidencia radiológica de lesiones óseas, o han tenido un curso indolente con linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia o citopenias. PTHrP va a ser el principal mecanismo de hipercalcemia de las formas agresivas del linfoma no Hodgkin, como la variante aguda del linfoma-leucemia de células T adulto asociado a HTLV 1, que se presenta agudamente con masa de crecimiento rápido, síntomas B, leucocitosis con linfocitos atípicos circulantes, hipercalcemia con o sin lesiones óseas líticas y, niveles elevados de LDH y ácido úrico.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas o paraclínicas?

El espectro clínico de la hipercalcemia es muy amplio, debido a su participación en la mayoría de las células. En hiperparatiroidismo primario podemos encontrar casos de

hipercalcemia asintomática o síntomas muy sutiles, dada la correlación con grados leves a moderados de hipercalcemia; la hipercalcemia de la malignidad se asocia con grados de hipercalcemia moderada a severa con instauración rápida, de modo que las manifestaciones clínicas son más manifiestas. Cabe recalcar que varios de los síntomas también pueden ser explicados por la malignidad como tal (dolor, astenia, etc.) y, por este motivo, es importante identificar los cambios en el patrón y la intensidad. Por su parte, los síntomas más representativos son: poliuria,

emesis o náuseas, lesión renal aguda, alteración en el nivel de conciencia y alteraciones cardiovasculares desde hipertensión hasta a arritmias ventriculares que comprometen la vida⁽¹⁶⁾.

Amerita resaltar que, en el escenario de hipercalcemia de la malignidad, la neoplasia asociada ya estará diagnosticada o será fácilmente reconocible por los signos y síntomas que presenta el paciente (**ver tabla 4**).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de hipercalcemia

Sistema comprometido	
Neurológico	Irritabilidad, problemas en la concentración, alteraciones en el estado de ánimo, convulsiones, PRESS, coma.
Cardiovascular	Acortamiento del QT, arritmias ventriculares, hipertensión arterial y elevación del ST.
Gastrointestinal	Anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, pérdida de peso, constipación y ocasionalmente úlcera péptica y pancreatitis.
Renales	Polidipsia, poliuria e injuria renal aguda.
Osteomuscular	Astenia, adinamia, fatiga y dolor.

Fuente: elaboración propia.

¿Cómo es el enfoque diagnóstico?

Generalmente, el paciente se presenta en el contexto de urgencias u hospitalización y, va a tener valores de PTH por debajo del nivel normal. Como con cualquier patología, es importante conocer todos los antecedentes personales; en especial los patológicos, medicamentosos, familiares y epidemiológicos, al igual que una adecuada anamnesis y examen físico. Debe trabajarse con los valores de calcio total ajustado a los niveles de albúmina y, lo primero que se debe hacer en caso de hipercalcemia leve o moderada y asintomática, es repetir la medición del calcio total; en el

mieloma múltiple es mejor confirmar con calcio ionizado dado que el valor total puede estar falsamente elevado por la presencia de paraproteínas. Posteriormente, debería medirse el PTH y el fósforo, y si no se han hecho, los paraclínicos básicos como hemograma, VSG, PCR, extendido de sangre periférica, perfil hepático, ferritina, LDH, función renal, uroanálisis, ionograma y electrocardiograma, para identificar el compromiso de órganos debido a hipercalcemia o malignidad asociada y, finalmente, de acuerdo a la sospecha diagnóstica se solicitarán los estudios adicionales para corroborar el diagnóstico o el mecanismo de la hipercalcemia. Si la sospecha es una neoplasia sólida serán

Urgencias

Urgencias oncológicas metabólicas

de utilidad las imágenes radiológicas de tórax, abdomen, pelvis y óseas; si se piensa en malignidad hematológica con compromiso óseo metastásico, la electroforesis de proteínas en sangre y orina cobran relevancia. Finalmente, si se piensa en enfermedad hematológica con síntomas B o que no tiene compromiso óseo será necesario medir la 1,25(OH)D3 si así se considera. En la práctica basta con

que se documente el tipo de neoplasia y, se pasa a establecer una relación de la hipercalcemia sin necesidad de la medición de 1,25(OH)D3 o PTHrp (16).

Al mismo tiempo deben descartarse otras etiologías diferentes a la malignidad en caso de ser necesario, con exámenes como baciloscopias, radiografía de tórax, TSH y cortisol.

Tabla 5. Ayudas diagnósticas relevantes de acuerdo con mecanismo de hipercalcemia

Mecanismo de hipercalcemia de la malignidad	Ayudas diagnósticas relevantes
Hipercalcemia humoral por tumores sólidos	<p>Revisar estudios de tamizaje: citología cervicovaginal, mamografía y colonoscopia.</p> <p>Las ayudas imagenológicas son muy útiles y se solicitan según sospecha clínica. En ausencia de hallazgos sugestivos de una patología, empezar con radiografía de tórax y, en caso de que no sea diagnóstico, seguir con tomografía de tórax o abdominopélvica, además de estudios endoscópicos gastrointestinales y urinario si es necesario.</p> <p>PTHrp normalmente no está disponible para su medición y no es necesario en la mayoría de los casos.</p>
Osteólisis local	<p>Gammagrafía ósea con SPECT: permite determinar lesiones óseas con alta sensibilidad, a pesar de no tener síntomas óseos.</p> <p>Electroforesis de proteínas e inmunofijación en sangre y orina, proteínas séricas totales si sospecha de mieloma.</p>
Producción extrarrenal de 1,25(OH)D3 en linfomas	<p>No es necesaria la medición de Vit. D3. Basta con que se confirme un diagnóstico histológico o se tenga la sospecha, a no ser que persista incertidumbre en la etiología.</p>
PTH	<p>Gammagrafía de paratiroides. PTH puede producirse por carcinoma de paratiroides en casos muy infrecuentes.</p>

Fuente: elaboración propia.

¿Cómo se trata?

El tratamiento va dirigido a la corrección de la hipercalcemia y la malignidad. Urgentemente se tratan todos los pacientes sintomáticos y aquellos con hipercalcemia grave; en estos casos, es importante el control de electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio), además de la cuantificación de la diuresis y la realización de un electrocardiograma para la detección de complicaciones asociadas con el tratamiento o la hipercalcemia como tal. En caso de hipercalcemia leve a moderada sin síntomas (usualmente no secundaria a malignidad) basta con hidratación oral y corrección de la causa⁽¹⁶⁾.

Como medidas generales, se recomienda retirar los medicamentos asociados a hipercalcemia, promover la movilización del paciente, disminuir la cantidad de calcio y vitamina D suministrado y, reanimación hídrica. Esta última, junto con el ácido zoledrónico constituyen la piedra angular del manejo en el ámbito hospitalario independientemente de la etiología. La calcitonina también se puede usar independientemente del mecanismo de hipercalcemia grave, pero es de difícil disponibilidad y, la taquifilaxia no la hace atractiva para su uso rutinario. Otras opciones terapéuticas dependen del tipo de malignidad y de ciertas características clínicas (**ver tabla 6 y 7**).

Tabla 6. Tratamiento de hipercalcemia

Medicamento	Consideraciones generales
Solución salina 0,9%	Bolo de 1 a 2 L y continuar con 200 a 250 mL/h hasta lograr euvolemia u obtener diuresis de 150 mL/h (tener en cuenta la volemia y el estado cardiovascular). Indicada en hipercalcemia moderada sintomática y severa.
Ácido zoledrónico	4 mg IV en 50 mL de solución salina durante 15 min. No utilizarlo si la depuración renal está por debajo de 30 mL/min/1,73 m ² y, ajustar dosis si el diagnóstico es mieloma múltiple y la depuración renal se encuentra entre 30 y 60 mL/min/1,73 m ² . Inicio de acción entre las 48 a 72 h. Como máximo segunda dosis, después de una semana de la primera. RAM: síntomas similares al resfriado común (prevenible con el uso del acetaminofén previo y hasta 24 horas luego de la aplicación), dolor óseo, hipocalcemia, hipofosfatemia, lesión renal aguda y, osteonecrosis de la mandíbula (solo con el uso crónico).
Calcitonina	4 a 8 UI SC o IM cada 12 h por 24 h (taquifilaxia después de 48 h). Inicio de acción de las 2 a 4 h. Indicada en hipercalcemia severa. RAM: náuseas, rinitis y reacciones de hipersensibilidad. Baja poco el calcio, por eso debe aplicarse siempre junto a otro medicamento.
Furosemida	20 a 40 mg/día IV y solo si hay sobrecarga hídrica. RAM: deshidratación, hipokalemia, lesión renal aguda.

Medicamento	Consideraciones generales
Denosumab	<p>120 mg SC (no repetir dosis antes de una semana).</p> <p>Inicio de acción dentro de 2 a 4 días.</p> <p>Ideal en disfunción renal (excreción hepática). Considerar la mitad de la dosis para disminuir el riesgo de hipocalcemia.</p> <p>Indicado en hipercalcemia refractaria a bifosfonatos.</p> <p>RAM: dolor óseo, náuseas, diarrea, disnea, osteonecrosis de la mandíbula, posiblemente incremento de infecciones si se usa a largo plazo.</p>
Esteroides	<p>Hidrocortisona 200 mg/día durante 3 días o prednisona oral 60 mg/día por 10 días.</p> <p>Efecto a las 72 h aproximadamente.</p> <p>Sólo en producción extrarrenal de 1,25(OH)2D.</p> <p>RAM: hiperglicemia, hipokalemia, interferencia con quimioterapia, riesgo de infección.</p>
Hemodiálisis	<p>Generalmente si refractariedad ante medicamentos mencionados previamente o valores de calcio total por encima de 18 mg/dL.</p>

Fuente: elaboración propia.

Otras urgencias metabólicas

Tabla 7. Otras urgencias metabólicas	
Urgencia metabólica	Consideraciones relevantes
Hiponatremia	<p>La más frecuente.</p> <p>Etiología multifactorial (SIADH, hipovolemia o nefropatía perdedora de sal).</p> <p>Mayoritariamente leve o moderada. Si es sintomática se debe corregir con precaución. Se puede usar solución hipertónica al 3% si se presentan convulsiones o alteración del estado de consciencia.</p>
Acidosis láctica	<p>Rara. Principalmente en neoplasias hematológicas y tumores sólidos de alto grado.</p> <p>Fisiopatología poco conocida (¿producción de lactato o disminución de la eliminación?).</p> <p>Manejo de soporte y de la neoplasia.</p>
Hipoglicemia	<p>Rara. Generalmente por tumores neuroendocrinos productores de insulina.</p> <p>Ayudas diagnósticas: insulina en plasma, péptido C, proinsulina y betahidroxibutirato.</p> <p>Tratamiento: igual que en otros escenarios. En tumores neuroendocrinos metastásicos pueden requerirse infusiones continuas de dextrosa u octreotide, seguido de la terapia específica contra el tumor.</p>

Urgencia metabólica	Consideraciones relevantes
Insuficiencia adrenal	<p>Las metástasis adrenales son frecuentes. Sin embargo, es infrecuente que la insuficiencia adrenal sea consecuencia del reemplazo de glándula por el tumor. Por lo general, es de etiología iatrogénica (mal uso de esteroides).</p> <p>Tratamiento: inicialmente líquidos y esteroides.</p>

Fuente: adaptada de: Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in Hematology and Oncology. Mayo Clin Proc. 2017;92(4):609–41.

Referencias bibliográficas

1. Acuña L, Sánchez P, Uribe D, Pulido D, Valencia O. Análisis de situación del cáncer de la población atendida en el SGSSS en Colombia. [internet]. Bogotá: Cuenta de Alto Costo [citado 2018 dic. 5]; 2015. Disponible en: <https://bit.ly/2JGpySQ>
2. Howard SC. Current concepts: the tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1-11.
3. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in hematology and oncology. Mayo Clin Proc. 2017;92(4):609-41.
4. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21(1):18-26.
5. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor lysis syndrome in patients with hematological malignancies [internet]. J Oncol. 2017 [citado 2018 dic. 8];2017. Disponible en: <https://bit.ly/2WoN2NI>
6. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
7. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-86.
8. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26(16):2767-78.
9. Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, Eaddy MT. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(3):173-8.
10. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: Review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. Expert Rev Hematol. 2016;9(2):197-208.

11. Wagner J, Arora S. Oncologic metabolic emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):941-57.
12. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJA, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015;169(5):661-71.
13. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1959-66.
14. Lee C-T, Yang C-C, Lam K-K, Kung C-T, Tsai C-J, Chen H-C. Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci.* 2006;331(3):119-23.
15. Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician.* 2010;56(3):244-6.
16. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract.* [Internet]. 2016 May;12(5):426-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170690?dopt=Abstract>

Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia

José Carlos Álvarez Payares

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Carlos Andrés Regino Ágamez

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Juliana Londoño Castillo

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La hipertrigliceridemia es la tercera causa más común de pancreatitis aguda después del alcohol y la enfermedad de vías biliares. La presentación clínica es similar a cualquier otra etiología, aunque el riesgo de complicaciones por trastornos graves de los triglicéridos es más alto. Desafortunadamente, no hay guías de tratamiento estándar ni estudios con suficiente poder estadístico que apoye el proceder médico en esta enfermedad. En la actualidad, la estrategia de tratamiento incluye terapia de soporte (reposición de volumen, reposo intestinal sin vía oral y analgesia con opioides), la reducción inmediata de los niveles séricos de triglicéridos (TG) y eliminar la recurrencia de pancreatitis controlando factores desencadenantes. Existen reportes de casos que sugieren la terapia insulínica o la combinación de esta con heparina o el uso de plasmaféresis puede ser la terapia de primera línea para la hipertrigliceridemia grave, pero la eficacia del manejo aún no ha sido bien establecida.

Epidemiología

A nivel mundial, la pancreatitis aguda (PA) es una condición que está asociada con una sustancial morbimortalidad y costo para el sistema de salud. En Estados Unidos

(EE. UU.) cerca de 275.000 pacientes son hospitalizados anualmente, con un costo agregado de \$2,6 billones por año. La tasa mortalidad en general por PA es cercano al 5% y se espera que sea más alta como enfermedad grave. Las causas más comunes en EE. UU. son la colestiasis y el alcohol, juntas abarcan el 80% de los casos, mientras que en Colombia existen reportes de patología biliar en el 80% y alcohólica en el 9%.

En relación a la pancreatitis por hipertrigliceridemia (HTG) la prevalencia oscila entre el 4 y el 7%. La HTG puede ser primaria por un rasgo genético familiar o secundaria, principalmente por la diabetes no controlada, la obesidad, el alcoholismo o la terapia estrogénica⁽¹⁾. En el embarazo se aumenta considerablemente esta prevalencia (50% aproximadamente). El riesgo se relaciona con la severidad de la hipertrigliceridemia:

- Muy bajo o nulo en <500 mg/dL.
- 5% en >1.000 mg/dL.
- 10 al 20% >2.000 mg/dL

En la **tabla 1**, se observan las causas de pancreatitis en Colombia y su porcentaje de presentación en dos hospitales de referencia.

Tabla 1. Causas de pancreatitis en Colombia

Hospital Universitario San Vicente Fundación (Medellín)		Fundación Santa Fe (Bogotá)	
Etiología	Porcentaje	Etiología	Porcentaje
Biliar	63,4	Biliar	5,6 a 8
Idiopática	11,3	Alcohólica	8 a 10
Trauma	8,5	Trauma	>10
- Contuso	2,8	Hipercalcemia	8 a 10
- Penetrante	5,7	Áscaris	8 a 10
Post-CPRE	5,6	Otras	8 a 10
Hipertrigliceridemia	4,2		
Alcohólica	2,8		
Áscaris	1,4		

Fuente: adaptado de Díaz C, Garzón S, Morales CH, Montoya M. Pancreatitis aguda grave: curso clínico, manejo y factores asociados con mortalidad. Rev Colomb Cir. 2012;27(4):281-9.

Fisiopatología

En la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia, los TG en sí mismos no parecen ser tóxicos, sino que la hidrólisis de estos por la lipasa pancreática en ácidos grasos libres, son los responsables de la lipotoxicidad, además, se ha propuesto como mecanismo agregado el aumento de la viscosidad plasmática debida aumento de quilomicrones, lo que conduce a isquemia y daño inflamatorio. Esto conduce a

la activación de las enzimas en el parénquima pancreático iniciando un proceso de autodigestión, lo cual genera la liberación de más enzimas, perpetuando el ciclo de daño endotelial, intersticial y a las células acinares (2).

De acuerdo con la gravedad, la pancreatitis es clasificada con gravedad leve, moderadamente grave o grave, dependiendo de la presencia de falla de órgano o de las complicaciones locales o sistémicas, tal como se ilustra en la **tabla 2**.

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis

Gravedad	Características
Leve	Sin falla de órgano, sin complicaciones
Moderadamente grave	Falla de órgano transitoria (<48 horas) o complicaciones locales o sistémicas.

Gravedad	Características
Grave	Falla de órgano persistente >48 horas, sea única o multiorgánica).

Fuente: adaptado de Vege S, DiMagno M, Forsmark C, Martel M, Barkun A. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. Gastroenterology. 2018;154(4):1103-39.

Tres sistemas deben ser evaluados para determinar la presencia de falla de órganos: respiratorio, cardiovascular y renal. La falla orgánica se define como un puntaje >2 en cualquiera de los órganos evaluados por la escala de Marshall modificada, la cual se encuentra ilustrada en la **tabla 3**.

Esta escala debe ser reevaluada a las 48 horas para definir si la falla de órgano es transitoria o persistente, por este motivo, todos los pacientes con falla de órgano al ingreso deben tratarse como pancreatitis grave.

Tabla 3. Escala de Marshall modificada

Sistema	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301 a 400	201 a 300	101 a 200	≤101
Renal (Cr mg/dL)	<1,4	1,4 a 1,8	1,9 a 3,6	3,6 a 4,9	>4,9
Cardiovascular (TAS [mmHg])	>90	<90, responde a fluidoterapia	<90, no responde a fluidoterapia	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2

Fuente: adaptado de Vege S, DiMagno M, Forsmark C, Martel M, Barkun A. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. Gastroenterology. 2018;154(4):1103-39.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más comunes son los siguientes:

El dolor abdominal epigástrico observado en el 90% de los casos, generalmente de inicio rápido, constante e intenso, con poca mejoría con los cambios de posición e irradiación en banda hacia la espalda. Puede estar ausente entre el 5 y el 10% de los pacientes y, se considera un predictor de enfermedad grave⁽³⁾.

La emesis se presenta en el 90 % de los casos, suele ser de difícil control y surge como respuesta a la inflamación de la pared posterior gástrica y el dolor abdominal.

Las alteraciones del sensorio pueden presentarse en caso de hipoperfusión, trastornos hidroelectrolíticos o por efectos tóxicos de las enzimas pancreáticas en el sistema nervioso central (encefalopatía pancreática).

La equimosis periumbilical (signo de Cullen), así como en

uno o ambos flancos (signo de Grey Turner), se encuentran en menos del 1% de los casos y se asocia con pancreatitis hemorrágica; estos son indicadores de mal pronóstico.

En relación a los signos vitales, inicialmente los pacientes pueden estar normotérmicos, pero en los primeros tres días pueden presentar fiebre secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica. La taquipnea con respiración superficial puede presentarse ante el exudado inflamatorio subdiafragmático; la disnea puede tener su origen por derrames pleurales, atelectasias, SDRA o falla cardíaca congestiva.

Diagnóstico

La pancreatitis aguda se diagnostica con dos o más de los siguientes criterios (4):

1. Dolor abdominal compatible con pancreatitis: en epigástrico, de inicio agudo, persistente, intenso y en ocasiones irradiado a la espalda.
2. Elevación de las amilasas o lipasas al menos tres veces por encima del límite superior del laboratorio.
3. Hallazgos radiológicos característicos de pancreatitis.

¿En quién sospechar pancreatitis por HTG?

1. Diabetes mal controlada en ausencia de otros factores de riesgo como cálculos biliares, consumo significativo de alcohol o medicamentos.
2. Pacientes alcohólicos con niveles muy altos de TG.
3. Uso de medicamentos conocidos que causan HTG.
4. Tercer trimestre del embarazo.
5. Pacientes con hiperlipidemia combinada familiar o HTG familiar.

Paraclínicos

La determinación temprana de los niveles de triglicéridos es crucial, ya que disminuyen rápidamente en las primeras 48 horas desde el inicio de la pancreatitis aguda.

Niveles elevados de amilasa pueden no observarse hasta en el 50% de los pacientes con hipertrigliceridemia o mostrar valores falsamente bajos debido a que los TG interfieren con el ensayo de amilasa, a diferencia de la lipasa que no parece afectarse⁽⁵⁾.

Estudio de imágenes

- La ecografía abdominal tiene utilidad mostrando cambios sugestivos como edema, cambios inflamatorios peripancreáticos y ascitis; estos hallazgos se pueden observar en el 60 a 90% de los pacientes.
- La TAC contrastada de abdomen debe ser ordenada cuando exista un deterioro clínico del paciente que obligue a descartar complicaciones. Sirve para evaluar la gravedad de la pancreatitis, pero está indicada en las primeras 48 a 72 horas porque es el tiempo en el que mejor se visualiza el grado de inflamación y la extensión de la necrosis. Para objetivar estos hallazgos se utiliza el puntaje tomográfico de Balthazar, donde el puntaje >7 se ha asociado con morbilidad hasta del 92% y mortalidad del 17%.

Paraclínicos adicionales de ayuda

En relación a los reactantes de fase aguda; el nivel de PCR >15 mg/dL en las primeras 48 horas de iniciados los síntomas indica necrosis y, por lo tanto, pancreatitis aguda grave, con sensibilidad del 80%, especificidad del 76%, VPP del 67% y VPN del 86%.

La hemoconcentración en diferentes estudios ha demostrado ser un factor pronóstico de severidad y necrosis, incluso comparable con la escala de Ranson, sin necesidad de esperar 48 horas para su aplicación.

Un metaanálisis en el 2011 que incluyó tres estudios observacionales con un total de 1.043 pacientes encontró que el valor del BUN ≥ 20 mg/dL se asoció a incremento en el riesgo de muerte con OR de 4,6. Al igual que cualquier incremento del BUN en las primeras 24 horas con OR de 4,3(6).

Gravedad de la pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda tiene dos fases: la primera relacionada con la cascada inflamatoria y, la segunda, está dada por sus complicaciones y se desarrolla en <20% de los casos.

La primera fase usualmente dura una semana. La gravedad de la pancreatitis se determina por la falla de órganos, siendo raras las complicaciones infecciosas. La respuesta inflamatoria per se puede condicionar a fiebre, taquicardia, hipotensión, deterioro respiratorio y leucocitosis, sin la presencia de un foco infeccioso. La pancreatitis aguda grave presenta mortalidad entre el 22 y el 50%. La mitad ocurre en la primera semana a causa de la falla multiorgánica.

Para evaluar la gravedad se dispone de parámetros clínicos, bioquímicos y tomográficos. Los más usados son los criterios de *Ranson* al ingreso y a las 48 horas, consta de once parámetros, cinco al ingreso y seis a las 48 horas. La presencia de >3 criterios se correlacionan con aumento significativo de la mortalidad. Por otro lado, se cuenta con el score *APACHE II*, el cual mide 12 variables fisiológicas, con la ventaja de que se puede medir al momento de la admisión y diariamente para vigilar la evolución y la respuesta al manejo, puntajes >8 indican pancreatitis aguda grave. También se cuenta con el puntaje tomográfico de Balthazar, mencionado previamente.

La segunda fase está sujeta a un proceso de pancreatitis necrosante que dura de semanas a meses, la mortalidad está determinada por la falla de órganos y la respuesta sistémica persistente, las infecciones y las complicaciones quirúrgicas.

Se estima que el 50% de las muertes asociadas a pancreatitis aguda ocurren en la primera semana; 10% de los pacientes mueren antes del diagnóstico, 25% el primer día y hasta el 33% en las primeras 48 horas(6).

Manejo

El manejo inicial de la pancreatitis por hipertrigliceridemia es similar a las otras causas de pancreatitis aguda. La hidratación intravenosa agresiva, definida como la aplicación de 250 a 500 mL/hora de cristaloides, preferiblemente con lactato de Ringer debe administrarse a todos los pacientes durante las primeras 24 a 48 horas, a menos que haya comorbilidades cardiovasculares o renales.

Hasta la fecha, no hay guías de manejo disponibles para orientar el tratamiento de los pacientes con pancreatitis por hipertrigliceridemia, sin embargo, se han implementado con éxito diferentes modalidades de tratamiento como la terapia con insulina, heparina, ácidos grasos (omega 3) y la terapia de recambio plasmático para reducir los triglicéridos séricos, siendo la insulino terapia y el recambio plasmático los que cuentan con mayor evidencia(7).

Insulina: no hay estudios de comparación que evalúen la insulina versus la terapia conservadora, sin embargo, la eficacia de la administración de insulina para reducir los niveles de TG se ha demostrado en numerosos reportes de casos.

La insulina inhibe la lipólisis en el tejido adiposo gracias a que aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa que, a su vez, acelera la degradación del quilomicrón en glicerol y ácidos grasos libres, reduciendo así los niveles de TG. La insulina también inhibe la lipasa sensible a hormonas en los adipocitos, que es la enzima clave para descomponer los triglicéridos de los adipocitos y liberar los ácidos grasos libres en la circulación.

El uso de insulina no se limita a pacientes con diabetes mellitus concomitante; muchos estudios demuestran que también tiene utilidad en pacientes no diabéticos. La tasa de reducción de los niveles de TG oscila entre el 50 y el 75% durante los primeros 2 a 3 días. Se han descrito diferentes esquemas de tratamiento que incluyen la infusión de insulina intravenosa o subcutánea, con efectividad demostrada para los dos esquemas en casos de pancreatitis leve, pero con mayor eficacia con el uso de la infusión para casos más graves. Se recomienda la infusión intravenosa de insulina regular a una velocidad de 0,1 a 0,4 UI/kg/hora, adicionan-

do DAD al 5% para prevenir la hipoglucemia y mantener los niveles de glucosa entre 150 y 200 mg/dL⁽⁷⁾.

Plasmaféresis: puede considerarse en pacientes con pancreatitis aguda por HTG, aunque no es aceptada ni aplicada universalmente, debido a que la evidencia proviene de ensayos controlados no aleatorizados, un solo ensayo controlado, 12 series de casos y 33 reportes de casos. En sus últimas directrices, la Sociedad Americana para la Aféresis considera la pancreatitis aguda hipertrigliceridémica como una indicación de categoría III, lo que significa que no se ha establecido el papel óptimo de esta terapia y se propone una decisión individualizada.

El intercambio de plasma terapéutico se puede realizar utilizando técnicas de filtración de membrana doble y centrífuga. Parece que los métodos centrífugos tienen mayor eficacia debido a la oclusión de los filtros por los triglicéridos en el método de doble membrana. Se recomienda reemplazar de 1 a 1,5 veces el volumen del plasma cada día por 1 a 3 días.

Ante la presencia de una o más características de las siguientes, se sugiere como terapia inicial la plasmaféresis:

- Signos de hipocalcemia.
- Acidosis láctica.
- Empeoramiento de la respuesta inflamatoria sistémica (>2):
 - Temperatura >38,5°C o <35,0°C.
 - Frecuencia cardíaca >90 latidos/min.
 - Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min. o PaCO₂ <32 mmHg.
 - Recuento de glóbulos blancos >12.000 células/mL, <4.000 células/mL o >10% de formas inmaduras (bandas).

Signos de empeoramiento de la disfunción orgánica o insuficiencia multiorgánica según lo define el sistema de puntuación Marshall modificado.

En caso de no presentar ninguna de las características clínicas anteriores o no disponer de plasmaféresis, se sugiere como terapia inicial la infusión de insulina intravenosa⁽⁶⁾.

Seguimiento y duración de la terapia

En pacientes tratados con aféresis, los triglicéridos deben medirse después de cada ciclo de aféresis. La terapia de recambio plasmático debe continuarse hasta que los niveles de triglicéridos sean <500 mg/dL (5,6 mmol/L).

En pacientes tratados con insulina intravenosa, los niveles de triglicéridos deben controlarse cada 12 horas. La glucosa sérica debe medirse cada hora y la infusión de insulina y DAD al 5% debe ajustarse en consecuencia. La insulina intravenosa debe interrumpirse cuando los niveles de triglicéridos sean <500 mg/dL (5,6 mmol/L)⁽¹⁾.

Conclusión

La pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia es una entidad poco común, sin algoritmos de tratamientos avalados por estudios con suficiente potencial estadístico, sin embargo, existen terapias como el uso de la insulina y la plasmaféresis que han permitido en diversos reportes de casos, resolver la condición inflamatoria del páncreas. La plasmaféresis será útil en algunas situaciones, pero la infusión de insulina es la opción más ampliamente disponible, aunque hacen falta ensayos clínicos controlados que comparen estas dos modalidades de tratamiento. El uso de los exámenes de laboratorio iniciales para el rápido reconocimiento de la enfermedad permitirá balancear los riesgos y los beneficios para definir el inicio de la terapia.

Referencias bibliográficas

1. Dickson AP, O'Neill J, Imrie CW. Hyperlipidaemia, alcohol abuse and acute pancreatitis. Br J Surg. 1984;71(9):685-8.
2. Vege S, DiMagno M, Forsmark C, Martel M, Barkun A. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. Gastroenterology. 2018;154(4):1103-39.
3. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute pancreatitis. N Engl J Med. 2016;375(20):1972-81.
4. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet. 2015;386(9988):85-96.
5. Díaz C, Garzón S, Morales CH, Montoya M. Pancreatitis aguda grave: curso clínico, manejo y factores asociados con mortalidad. Rev Colomb Cir. 2012;27(4):281-9.
6. Garg R, Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. Biomed Res Int. 2018;4721357.
7. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. J Am Coll Nutr. 1998;17(5):458-61.

Falla hepática aguda

Santiago Orozco Montoya

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Se trata de un síndrome más que de una enfermedad, representa el estadio donde el daño a los hepatocitos supera su capacidad regenerativa y produce pérdida crítica de la función de síntesis y masa celular hepática. Se caracteriza por la presencia de encefalopatía, alteración del perfil bioquímico hepático y coagulopatía (*International Normalized Ratio* o INR >1,5) en los siguientes seis meses (26 semanas) del inicio de los síntomas, en ausencia de enfermedad hepática previa(1-4). Las únicas excepciones son: la Enfermedad de Wilson, la infección vertical por Hepatitis B y la Hepatitis Autoinmune (HAI) donde la falla hepática puede superponerse en pacientes con hepatopatía crónica o cirrosis no detectada previamente(5,6).

Es una condición de etiología, pronóstico y desenlaces muy variables debido a la gran cantidad de causas. El término *falla hepática aguda* (FHA) ha reemplazado a otros términos como *falla hepática fulminante* debido a que, aunque la disfunción ocurre rápidamente, puede hacerlo de forma gradual y no refleja precisamente el pronóstico de la condición(3,4,6,7).

Varios autores sugieren una clasificación en función al tiempo que transcurre entre la aparición de la ictericia y la encefalopatía: **hiperaguda** (<7 días), **aguda** (entre 1 y 4 semanas) y **subaguda** (entre 5 y 26 semanas). Las fallas hiperagudas y agudas, en general, tienen mejor respuesta al manejo médico y mejores desenlaces que las subagudas(6,8).

Es una situación de baja incidencia (alrededor de 2.000 casos por año en EE. UU.), pero de dramáticos desenlaces. Antes de la implementación del trasplante ortotópico hepático (TOH), la supervivencia se encontraba alrededor del 20% en la década de los setenta, frente a una supervivencia actual del 70%. Los dos principales factores pronósticos son la etiología subyacente y el desarrollo de encefalopatía. La mayoría de los pacientes que fallecen por esta condición lo hacen por sus complicaciones: hipertensión endocraneana (HEC) o edema cerebral, infecciones bacterianas o micóticas y falla multiorgánica (pulmonar y renal, principalmente)(4,6,9).

Las causas de FHA con mejor pronóstico y respuesta al tratamiento médico son: intoxicación por acetaminofén, infección por virus de la hepatitis A, hepatitis hipóxico-isquémica y falla hepática aguda asociada al embarazo, todas ellas con una supervivencia mayor al 50%, libre de TOH(1,6,8).

Etiología

Las causas de FHA se pueden dividir en varios grupos: infecciosas, tóxicas, isquémicas, vasculares y misceláneas (**ver tabla 1**). En todo el mundo, la causa más común de FHA es la infección por virus de la hepatitis A, debido a la gran incidencia en países asiáticos. En el hemisferio occidental, la intoxicación por acetaminofén y las reacciones

idiosincráticas se ubican en las primeras posiciones. En nuestro país no se cuenta con estadísticas, pero a partir del registro de 38 casos a lo largo de 12 años, del grupo de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe, se conoce que las causas más frecuentes son: indeterminada (32%), tóxicas (26%), hepatitis viral aguda (26%); la mitad por hepatitis A y la otra mitad por hepatitis B y, otras causas (16%). A continuación, se describen algunas de las etiologías más importantes:

Hepatitis virales: la infección por el virus de la hepatitis A es menos frecuente en nuestro medio debido a las mejoras sanitarias y la vacunación; sin embargo, en otras partes del mundo sigue siendo bastante común. Son factores de mal pronóstico y posiblemente de desarrollo de FHA: alanino aminotransferasa (ALT) >2.600 UI/mL, creatinina >2 mg/dL y la necesidad de ventilación mecánica no invasiva. En la infección aguda por el virus de la hepatitis B, la presentación como FHA es rara (alrededor del 1%) y puede darse también como reactivación en un paciente inmunosuprimido o sin ningún desencadenante. Son menos comunes las infecciones por los *virus de la he-*

patitis C o E. Otros virus están descritos en los pacientes inmunosuprimidos, principalmente: *virus de Epstein-Barr, varicela zóster y herpes simplex*(1,2,10).

Intoxicación por acetaminofén: es una de las causas más comunes, bien sea por errores en la dosificación (no intencional) o intentos suicidas. Las características del perfil bioquímico hepático más importantes son: elevación de aminotransferasas (entre 4.000 y 5.000 UI/L, con un promedio de 2.500 UI/L) y bilirrubina total entre 4 y 6 mg/dL. Dichas elevaciones se normalizan tan rápido como aparecen, en el transcurso de pocos días(1-3) .

Reacciones idiosincráticas: se manifiestan con moderada elevación de aminotransferasas y bilirrubina total, que preceden por mucho a la encefalopatía. Como causales relativamente frecuentes tenemos: gases anestésicos (halotano), antituberculosos (isoniazida, rifampicina), antibióticos (como quinolonas y sulfonamidas), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y diversas sustancias herbales usadas para perder peso(2,6,11).

Tabla 1. Principales etiologías de FHA

Causas de FHA	
Infecciones	Hepatitis A, B, C, D, E, VHS, VEB y CMV.
Tóxicos	Acetaminofén, reacciones idiosincráticas a medicamentos y suplementos herbales, intoxicación por hongos.
Isquémicas	Choque cardiogénico, hipotensión, golpe de calor, cocaína, metanfetaminas.
Vasculares	Síndrome de Budd-Chiari, Síndrome de obstrucción sinusoidal.
Misceláneas	Enfermedad de Wilson, hígado graso del embarazo, eclampsia/síndrome de HELLP, infiltración maligna (linfoma, cáncer de mama), HAI.

VHS: virus del herpes simplex, VEB: virus de Epstein-Barr, CMV: citomegalovirus, HAI: hepatitis autoinmune.

Fuente: adaptada de Maher SZ, Schreiberman IR. The clinical spectrum and manifestations of acute liver failure. Clin Liver Dis. 2018;22(2):361-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.012>

Fisiopatología

La generación del daño a los hepatocitos está intrínsecamente relacionada con la etiología. Puede dividirse en dos grupos: lesión celular directa, como es el caso de los tóxicos o infecciones virales donde la generación de metabolitos dañinos termina alterando la integridad celular y sus mecanismos homeostáticos(9,11). El segundo grupo corresponde a las lesiones mediadas por el sistema inmunológico, donde el inadecuado reconocimiento antigénico durante una infección hace que las citoquinas y sustancias proinflamatorias destruyan el parénquima. La respuesta celular a un ambiente hostil en cualquiera de los dos grupos de daño varía entre la muerte celular programada (apoptosis) y la incapacidad para mantener la integridad de la membrana y organelas intracelulares (necrosis); ambos procesos no son excluyentes y pueden ser incluso simultáneos. Las manifestaciones sistémicas de esta lesión son explicadas por tres mecanismos: pérdida de la masa hepática, incapacidad para cumplir las funciones metabólicas del hígado y la liberación de sustancias tóxicas a raíz de la destrucción celular(1,6,8).

Enfoque y manifestaciones clínicas

Una anamnesis dirigida y un examen físico juicioso son la base para llegar a una impresión diagnóstica certera y poder ordenar las ayudas paraclínicas e imagenológicas necesarias. Siempre debe interrogarse sobre el tiempo

de instauración de los síntomas, la progresión, los antecedentes personales como comorbilidades, el uso de medicamentos prescritos y empíricos, el consumo de suplementos herbales o compuestos terapéuticos no convencionales en los últimos seis meses, la historia sexual, los viajes recientes, las drogas de abuso y los antecedentes familiares de hepatopatías(1,4,6,8). Debe considerarse que, a pesar de ser un cuadro agudo, es necesario buscar signos de hepatopatía crónica(12).

Los pacientes inician con síntomas prodrómicos y manifestaciones de hepatopatía de muy reciente aparición. Las náuseas, el vómito, el dolor abdominal generalizado e inespecífico y la deshidratación son los primeros, seguidos por ictericia y finalmente la encefalopatía(2,6,8,13). Entre más larvada sea la presentación, menos frecuente es el desarrollo de hipertensión endocraneana (HEC) y de edema cerebral, causantes de encefalopatías más graves. Al examen físico, son característicos los signos de deshidratación; taquicardia, hiperventilación, hipotensión y ocasionalmente fiebre. La pérdida de masa celular hepática hace infrecuente la hepatomegalia si no hay una enfermedad concomitante; de hecho, en la literatura se reporta reducción del volumen hepático (de 1600 mL a 600 mL)(10). Si los signos de falla hepática se manifiestan con lentitud, no sería infrecuente encontrar ascitis, edema periférico y compromiso renal(1,6,8).

Las ayudas diagnósticas iniciales incluyendo la imagenología están dirigidas a la búsqueda de complicaciones y a la etiología (**ver tabla 2**).

Tabla 2. Enfoque diagnóstico de la FHA

Estudios básicos en FHA

Hematología	Hemoleucograma y plaquetas, tiempos de coagulación y hemoclasificación.
Bioquímica	Ionograma con calcio, fosfato y magnesio, función renal, amonio, perfil bioquímico hepático con albúmina y proteínas totales.
Estado ácido-base	Gasometría arterial con bicarbonato y lactato.

Estudios básicos en FHA

Virología	AgSHepB, Anticore-HepB, HepA IgM, Anti-VHC, VIH, IgM para: VEB, CMV, VHS.
Marcadores de autoinmunidad	ANA, SMA, inmunoglobulinas séricas.
Toxicología	Niveles de acetaminofén*, tóxicos en orina*
Microbiología	Hemocultivos, uroanálisis y urocultivo, gram de esputo.
Otros estudios	Radiografía de tórax, electrocardiograma, ecografía de abdomen, doppler de circulación hepática, tomografía simple de cráneo, biopsia hepática**

AgSHepB: antígeno de superficie de hepatitis B, **Anticore-HepB:** anticuerpos contra el core de hepatitis B, **HepA IgM:** inmunoglobulina M para *virus de hepatitis A*, **Anti-VHC:** anticuerpos contra *virus de hepatitis C*, **VIH:** *virus de la inmunodeficiencia humana*, **IgM:** inmunoglobulina M para VEB, CMV o VHS.

ANA: anticuerpos antinucleares, **SMA:** anticuerpos anti-músculo liso (*anti smooth muscle antibodies*, en inglés).

*Dependiendo del contexto clínico.

**Su utilidad es limitada para el pronóstico. Se reserva para descartar malignidad en escenarios específicos.

Fuente: adaptada de Tujios SR, Lee WM. Acute Liver Failure. In: Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cited 2018 Nov 10]. p. 62–81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119237662.ch5>

Complicaciones

El desarrollo de las complicaciones se explica por la pérdida de células hepáticas funcionales que lleva a disminución en la síntesis (coagulopatía) y acumulación de tóxicos (encefalopatía), además, se ha descrito que la liberación de citoquinas predispone a desbalances homeostáticos y al desarrollo de una relativa inmunosupresión (aumento de la predisposición a infecciones bacterianas o micóticas)(2,5-8). A continuación, se describen las complicaciones más importantes.

Encefalopatía: las alteraciones cognitivas, motoras y sensoriales que definen la encefalopatía son inicialmente sutiles y pueden tener una progresión más o menos rápida. Son consecuencia de la acumulación de amonio; el cual se origina en el intestino delgado y se metaboliza a urea en

el hígado; en FHA no se puede metabolizar y sus niveles se elevan. En el sistema nervioso central únicamente se puede metabolizar gracias a la enzima glutamina sintetasa que solo se encuentra en los astrocitos. La acumulación de glutamina al interior de los astrocitos actúa como un osmolito que induce la captación de agua intracelular y termina en edema citotóxico(6,8,10,14). Adicionalmente, la glutamina puede transportar amonio a la mitocondria (hipótesis del caballo de *Troya*) que induce estrés oxidativo llevando a disfunción mitocondrial y potenciando el edema de los astrocitos(2,14,15). La presencia de encefalopatía puede darse con valores normales de amonio en plasma, pero con valores entre 150 a 200 $\mu\text{mol/L}$ hay mayor probabilidad de edema cerebral(3,4,14,16).

Desde el punto de vista clínico sigue siendo válida la clasificación de Westhaven que divide la encefalopatía en cua-

tro clases (**ver tabla 3**). El inicio de la encefalopatía es usualmente súbito, ocasionalmente precede a la ictericia y se manifiesta con agitación, cambios de la personalidad e ideas delirantes o alucinaciones, la presencia de asterixis es intermitente (10,15-17).

Coagulopatía y sangrado: son consecuencia de la reducción en la síntesis de los factores de coagulación y el consumo exagerado de plaquetas(1,18). El INR elevado no

refleja el estado hemostático del paciente ya que también hay una reducción de las proteínas C y S (principales procoagulantes endógenos) y, por tanto, alcanzan un nuevo estado de equilibrio. No se recomienda la realización de métodos como la tromboelastografía para medir la función hemostática en estos pacientes(2-4). La probabilidad de sangrado espontáneo es baja y ocurre principalmente en el tracto digestivo superior(3,4).

Tabla 3. Clasificación de la encefalopatía hepática

Grado	Función intelectual	Anormalidades neuromusculares
I	Cambios de la personalidad, déficit de atención, irritabilidad, ánimo depresivo.	Temblor e incoordinación.
II	Alteraciones del ciclo sueño-vigilia, cambios comportamentales, disfunción cognitiva, fatiga.	Asterixis, ataxia, bradilalia.
III	Somnolencia, confusión, desorientación.	Rigidez muscular, nistagmos, respuesta pupilar inadecuada, clonus, hiporreflexia.
IV	Estupor y coma.	Falta de respuesta a estímulo doloroso.

Fuente: adaptada de Maher SZ, Schreiber IR. The Clinical Spectrum and Manifestations of Acute Liver Failure. Clin Liver Dis [Internet]. 2018;22(2):361–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.012>

Infecciones: el hígado regula los leucocitos y la producción del complemento; entonces hay un riesgo incrementado en infecciones bacterianas y fúngicas debido a la deficiencia inmune que es amplificada por la inflamación generalizada y la falla orgánica multisistémica; también el uso de catéteres e invasiones contribuyen(1,2,6,18). Hasta el 80% de los pacientes cursan con sepsis y los focos más comunes con: respiratorio (50%), urinario (22%), bacteriemias (16%) y asociados a catéteres venosos (12%).

Lesión renal aguda: se desarrolla entre el 56 y el 70% de los casos y aumenta la mortalidad. La etiología es: prerrenal (vómito, diarrea, deshidratación y sepsis) e intrínseca (nefrotoxicidad por acetaminofén, uso de diuréticos,

etc.). Es raro que se desarrolle síndrome hepatorenal en un paciente no cirrótico(2,9,13). El TOH puede resolver la disfunción renal en la gran mayoría de pacientes con refractariedad al manejo médico convencional(4).

Complicaciones cardiovasculares y metabólicas: hay pérdida de los mecanismos hemodinámicos, con una vasodilatación sistémica y caída de la resistencia vascular periférica, lo que induce a hipotensión y falla orgánica múltiple(1,2,6,8,18). A nivel pulmonar, la aparición del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la aspiración son más comunes. La hipoperfusión sistémica se manifiesta con acidosis láctica, hiponatremia e hipoglucemia de origen multicausal(2,4,12).

Tratamiento médico

En la mayoría de los pacientes con FHA que cursan con grados leves de encefalopatía (I y II) se recomienda que su estancia hospitalaria se lleve a cabo en la Unidad de Cuidados Especiales (UCE) donde pueden ser estrechamente monitorizados para detectar precozmente la aparición de complicaciones, el estado neurológico y la condición hemodinámica(3,4,7,10). Los pacientes con grados avanzados de encefalopatía requieren monitorización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde usualmente requerirán medidas invasivas, procedimientos e intubación orotraqueal(4). A continuación, se describen las medidas generales de tratamiento del paciente, mientras que las medidas específicas para cada etiología se describen en la **tabla 4**.

Tabla 4. Tratamiento según etiología en FHA

Entidad	Tratamiento
Toxicidad por Acetaminofén	N-Acetilcisteína
VHS/VHZ	Aciclovir
Infección por <i>virus de hepatitis B</i>	Lamivudina, entecavir, tenofovir
HAI	Esteroides
Enfermedad de Wilson	TOH
Inducida por fármacos	Soporte, NAC, TOH
Desconocida	Soporte, NAC, TOH
Envenenamiento por hongos*	Penicilina

VHS: virus herpes simple, VHZ (virus herpes zoster), NAC (n-acetilcisteína) y TOH (trasplante ortotópico hepático)

*En nuestro medio no existe esta entidad, ya que los hongos crecen en áreas mediterráneas.

Fuente: adaptada de Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure. En: Dooley J, Lok A, Burroughs A, Heathcote EJ, editores. Sherlock's: Diseases of the liver and biliary system. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2018 p. 62-81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119237662.ch5>

Monitorización: deben cuantificarse ingresos y egresos de líquidos, así como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura y la saturación de oxígeno. Se recomienda una vigilancia del estado neurológico cada 2 a 4 horas. La medición de amonio sérico está recomendada de acuerdo con el estado clínico, siendo lo usual, monitorizarlo entre 2 y 3 veces al día. Deben tomarse glucometrías regularmente, incluso cada 2 horas, especialmente en FHA hiperaguda. También se recomienda valorar sodio y electrolitos diariamente(3,4).

Medidas generales: incluye gastroprofilaxis con inhibidores de bomba de protones y trombotprofilaxis mecánica(1,3,4,18). La toma de cultivos está indicada desde el ingreso a UCI por la alta frecuencia de infecciones antes de iniciar la terapia antibiótica empírica(4).

Estado hemodinámico: las metas de la presión arterial media (PAM) en este contexto se han extrapolado de estudios de pacientes sépticos, se recomienda una PAM alrededor de 65 mmHg y, en pacientes hipertensos crónicos pareciera razonable mantener PAM alrededor de 75 mmHg, ya que se relaciona con mejores desenlaces renales(3,4). Los líquidos endovenosos (LEV) cristaloides son de elección, evitando la sobrecarga como la depleción hídrica y, las dosis dependen de la condición del paciente; el lactato y la respuesta hemodinámica a la administración de LEV guían su dosificación. En aquellos que no se logren las metas con LEV, será necesario el manejo con noradrenalina (vasopresor) como primera elección y se podría considerar adicionar vasopresina(3,4). El uso de terlipresina en este escenario no está bien estudiado y aunque teóricamente sería más beneficioso respecto a la perfusión cerebral, no se recomienda su utilización(4). No contamos con evidencia acerca de metas en gasto urinario (GU), pero es razonable que sea mayor a 0,5 mL/kg/hora por la alta incidencia de lesión renal en estos pacientes.

Dieta: si el paciente no presenta náuseas ni vómito, o se controlan con el uso de proquinéticos y, tiene encefalopatía leve, debe estimularse la ingesta por vía oral, sin restricciones de ningún tipo y en conjunto con nutricionista. No se recomienda el uso de sonda nasogástrica ante el riesgo de aspiración o empeoramiento de la encefalopatía(3,4).

N-Acetilcisteína (NAC): por sus efectos antioxidantes, vasodilatadores y antiinflamatorios, se ha demostrado su utilidad en FHA no causadas por acetaminofén (FHANA). En el estudio de Lee et al., en el subgrupo de pacientes de FHANA con encefalopatía leve, la administración de NAC mejoró la supervivencia libre de trasplante (19); por lo tanto, al ser una intervención con mínimos efectos adversos y costo efectiva, es recomendable su administración.

Estado hemostático: no se recomienda la corrección de los tiempos de coagulación con plasma fresco congelado si no hay sangrado activo o el paciente será llevado a una intervención(1-4,7,18). El uso de vitamina K empírico puede ser razonable, aclarando que la corrección de estos parámetros por sí solos no tiene impacto en ningún desenlace. En la presencia de sangrado se sugieren metas de hemoglobina >7 g/dL y plaquetas >60.000/mm³(3,4).

Ingreso a UCI: la encefalopatía avanzada, la infección y la hemorragia son las indicaciones más frecuentes para el traslado. Todos los pacientes encefalopáticos grado III y IV deben ser intubados y, estar con sedación preferiblemente con propofol por sus efectos en la presión intracraneal (3,4).

Encefalopatía hepática: en las formas leves, el uso de rifaximina tiene un beneficio incierto y no se usa rutinariamente al igual que L-Ornitina L-Aspartato. Por la distensión abdominal y los efectos gastrointestinales no se recomienda usar lactulosa(4,15-17). Se recomienda la medición invasiva de la presión intracraneal (PIC) en aquellos pacientes en UCI que pueden ser candidatos a TOH con encefalopatía grado III y IV, con alto riesgo de hipertensión endocraneana (HEC): FHA hiperaguda, amonio entre 150 y 200 μmol/L, lesión renal y en soporte vasopresor(3,4,16). Las medidas generales son: mantener cabecera a 30°, evitar la fiebre, evitar hipo o hiperglucemia y mantener el sodio entre 140 y 145 mmol/L. Está indicado dar bolo de solución salina hipertónica al 3% (200 a 250 mL) cuando la PIC >25 mmHg o hayan signos de HEC(4). Los esteroides ni la hiperventilación cuentan con evidencia para recomendarse en este escenario.

Trasplante Ortotópico Hepático (TOH): en la actualidad, los criterios del *King's College* continúan siendo los más usados sobre otros modelos como los criterios de *Clinchy* y *The Acute Liver Failure early dynamic model* (ALFED)(3-5,10), los cuales se describen en la **tabla 5**.

Tabla 5. Criterios del King's College

FHA por acetaminofén

pH arterial <7,3 después de reanimación hídrica y luego de 24 horas luego de la ingestión

Lactato >3 mmol/L o

los 3 siguientes criterios:

- Encefalopatía hepática grado III o IV
- Creatinina sérica >300 μmol/L (3,4 mg/dL)
- INR >6,5 (o TP >100 s)

FHANA

INR >6,5 (o TP >100 s) o

3 de los siguientes 5 criterios:

Etiología: hepatitis de origen indeterminado o secundaria a medicamentos

FHANA

Edad <10 años o >40 años

Intervalo entre ictericia y encefalopatía >7 días

Bilirrubina >300 µmol/L (17,5 mg/dL)

INR >3,5

Fuente: adaptada de European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017;66(5):1047-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>

Nuevas terapias

Se reservan para UCI y sus resultados son prometedores para reducir la mortalidad, entre ellas están: la terapia de

recambio plasmático, el inicio precoz de la terapia de reemplazo renal y el uso de sistemas de soporte hepático (biológicos o adsorbentes), siendo estos últimos, limitados al contexto de ensayos clínicos por el momento^(3,4,10,18).

Referencias bibliográficas

1. Grady JO. Acute liver failure. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. Sleisenger and Fordtran's: gastrointestinal and liver disease. 2 vols. 10a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2017. p. 1591-1602.
2. Maher SZ, Schreiber IR. The clinical spectrum and manifestations of acute liver failure. Clin Liver Dis. 2018;22(2):361-74.
3. Singh T, Gupta N, Alkhouri N, Carey WD, Hanouneh IA. A guide to managing acute liver failure. Cleve Clin J Med. 2016;83(6):453-62.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017;66(5):1047-81.
5. Shalimar, Acharya SK. Management in acute liver failure. J Clin Exp Hepatol. 2015;5(S1):S104-15.
6. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013;369(26):2525-34.
7. Al-Bassam W, Warrillow SJ. Acute liver failure. Anaesth Intensive Care Med. 2018;19(3):87-92.
8. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet. 2010;376(9736):190-201.
9. Hay JE. Acute liver failure. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7(6):459-68.

10. Al-Bassam W, Warrillow SJ. Acute liver failure. *Anaesth Intensive Care Med.* 2018;19(3):87–92.
11. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):131-49.
12. Asrani SK, O’Leary JG. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Liver Dis.* 2014;18(3):561-74.
13. Leventhal TM, Liu KD. What a nephrologist needs to know about acute liver failure. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(5):376-81.
14. Kok B, Karvellas CJ. Management of cerebral edema in acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(6):821-9.
15. Anand AC, Garg HK. Approach to clinical syndrome of jaundice and encephalopathy in tropics. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(S1):S116-30.
16. Kodali S, McGuire BM. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):565-76.
17. Acharya C, Bajaj JS. Current management of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1600-12.
18. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure. En: Dooley J, Lok A, Burroughs A, Heathcote EJ, editores. *Sherlock's: Diseases of the liver and biliary system.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2018 p. 62-81.
19. 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(3):856-64.

Rinosinusitis aguda: aspectos claves

Andrés Felipe Cardona Arias

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La rinosinusitis aguda (RSA) es un problema común que lamentablemente lleva a la prescripción inapropiada de antibióticos en tasas tan altas como 625 por cada 1.000 consultas por síntomas respiratorios, especialmente en personas entre los 20 y los 65 años en los Estados Unidos⁽¹⁾.

La RSA se refiere a la inflamación casi invariablemente de la mucosa nasal junto con la de los senos paranasales por ser un continuo en la anatomía de la vía aérea superior, es por eso que desde 2012, las guías consideran unir ambos términos que antes se consideraban por separado (rinofaringitis y sinusitis) (2,3). Se define RSA cuando los síntomas duran <10 días con mejoría completa del cuadro⁽³⁾.

Uno de los más grandes problemas actuales es la emergencia de bacterias resistentes a los antibióticos, actualmente estamos siendo invadidos de gérmenes altamente resistentes y virulentos como es el caso de *S. aureus* resistente a meticilina, *P. aeruginosa* y *A. baumannii panresistentes*, *N. gonorrhoeae* resistente a ceftriaxona, *enterococcus* resistente a vancomicina, entre otros.

Los signos y síntomas son clásicos y el diagnóstico debe ser eminentemente clínico, sin la necesidad de estudios in-

necesarios y en ocasiones costosos, que solo retrasan la atención y generan ansiedad en el paciente.

La siguiente revisión tiene como objetivo incentivar el adecuado tratamiento por parte del personal de salud en los primeros niveles y desalentar el uso de antibióticos empíricos para esta entidad, cuando no son estrictamente necesarios.

Epidemiología

La incidencia de la RSA es elevada, en Estados Unidos se estima 13,4% al año en la población general no institucionalizada, algo más prevalente en mujeres (casi 2 veces) y, que afecta principalmente a las personas entre los 45 y los 74 años⁽⁴⁾. Al ser tan frecuente, se convirtió en un motivo de consulta común y en la quinta causa por la cual se prescriben antibióticos de manera inapropiada⁽⁵⁾.

Se calcula que un adulto puede sufrir de 2 a 5 episodios de RSA al año, mientras que en los niños en edad escolar puede llegar hasta 10^(6,7). Se desconoce en nuestro país la verdadera incidencia.

En la **tabla 1**, se enumeran múltiples factores de riesgo que han sido descritos.

Tabla 1. Factores de riesgo para RSA

Ambientales	Ambientes húmedos, exposición a mohos, fumadores pasivos, invierno, contaminación del aire.
Anatómicos	Concha bullosa, desviación septal, atresia de coanas, pólipos nasales, hipoplasia de los senos.
Alergia	Rinitis, asma, dermatitis atópica.
Trastornos ciliares	Disquinesia ciliar primaria, síndrome de Kartagener, fibrosis quística.
Comportamentales	Consumo de cigarrillo.

Fuente: elaboración propia.

Definición

La RSA se define como inflamación de la nariz y los senos paranasales caracterizada por dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser alguno de los siguientes: bloqueo nasal, congestión nasal, obstrucción o descarga nasal anterior o posterior, asociado a:

- Dolor facial.
- Reducción o pérdida del olfato.

Signos endoscópicos de:

- Pólipo nasal
- Descarga mucopurulenta principalmente por el meato medio
- Edema y obstrucción de la mucosa
- Cambios en la tomografía (cambios mucosos en el meato o senos paranasales).

La anterior definición es la propuesta emitida por la guía europea, sin embargo, la última guía americana propone una definición mucho más concisa⁽⁸⁾:

- Menos de 4 semanas de rinorrea purulenta y

- Obstrucción nasal o dolor facial, presión o ambas.

Clínicamente se define rinosinusitis aguda bacteriana (RSAB) si se cumplen los siguientes criterios⁽²⁾:

- Síntomas persistentes por más de 10 días juntos o
- Doble empeoramiento caracterizado por un cuadro de RSA que empieza a mejorar en 4 a 5 días, pero que empeora con la reaparición o reagudización de los síntomas.

Etiología

Los principales agentes etiológicos de la RSA son los virus (85 a 90%) y, de ellos, son el *rinovirus* y el *coronavirus* los que causan más del 70% de los episodios. Otros virus menos frecuentes son *influenza*, *parainfluenza* y *adenovirus*⁽⁹⁾. Solo el 0,5 al 2% de los pacientes desarrollan RSAB posterior a un episodio viral.

Los patógenos bacterianos más comunes son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* y *S. aureus*. La mayoría de los casos resuelven espontáneamente, en especial por *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

Retomando el tema de la resistencia bacteriana, estudios de muestras de senos paranasales han descrito que hasta el

40% de los aislamientos de neumococos fueron resistentes a dos o más clases de antibióticos, siendo sensibles a penicilina solo el 51,8%, a eritromicina el 59,5% y a amoxicilina/clavulanato el 85,5%(10). Un estudio estadounidense que recolectó más de 6.747 aislamientos de neumococo en 119 centros, encontró una resistencia a eritromicina y azitromicina en más del 35% de la muestra (11). Entre el año 1994 y el 2000, en Colombia, el 95,4% de los aislamientos de neumococo eran sensibles a eritromicina, aunque esto variaba ostensiblemente entre los diferentes serotipos (3,6 a 14,2%)(12). Un estudio observacional de 3.241 aislamientos de neumococo, realizado por el Instituto Nacional de Salud (Colombia) demostró un aumento significativo de las tasas de resistencia a macrólidos en adultos, pasando de 3,3 a 5,7%(13). Un estudio finlandés demostró que el consumo de macrólidos se asoció al desarrollo de *S. pneumoniae*(11) y *S. pyogenes*(14) resistentes a esta clase de antibióticos (del 5 al 15%, aproximadamente).

Lo anterior sugiere una profunda reflexión sobre la importancia de usar adecuadamente los antibióticos, ya que bacterias tan comunes vienen adquiriendo resistencia a pasos agigantados, afectando la ecología tradicional y dificultando el tratamiento.

En los últimos años se ha observado un viraje en la microbiología de la RSAB hacia el aislamiento de *H. influenzae* más frecuentemente, lo cual, se presume por la introducción de la vacunación altamente efectiva contra neumococo.

Manifestaciones clínicas

Después de la inoculación viral en la mucosa nasal, empieza una rápida replicación que conlleva a la aparición de síntomas en las primeras 12 a 24 horas(15). El interrogatorio debe ser dirigido para identificar los factores de riesgo ya mencionados y, el contacto estrecho con personas con sintomatología similar.

Los síntomas nasales son los más prominentes, caracterizándose por sensación de congestión u obstrucción, rino-rrea que inicialmente puede ser hialina pero posteriormente el moco se torna amarillo verdoso o francamente purulento.

Otro síntoma clásicamente descrito es el dolor facial frontal (compromiso de seno frontal), dolor o *discomfort* en los dientes maxilares (compromiso de senos maxilares) junto con el empeoramiento del síntoma al inclinarse hacia el frente. El relato puede estar por síntomas generales como malestar, fiebre, astenia, adinamia, cefalea, sensación de plenitud ótica, halitosis e hiposmia o anosmia.

El tiempo de incubación de la RSAB es más prolongado, de 3 a 7 días. Aunque los síntomas en RSAB son iguales, cabe resaltar que la mayoría de los pacientes estarán con más compromiso general, además que la fiebre es un hallazgo más común en este grupo.

Cabe resaltar que los cambios en la apariencia del moco no orientan hacia una etiología específica y, que esto depende más de otros aspectos clínicos, epidemiológicos y de la duración de la enfermedad.

La tabla 2, muestra la sensibilidad y especificidad de los síntomas y signos para el diagnóstico de RSBA.

Los hallazgos al examen físico son muy inespecíficos, la sensibilidad a la palpación de los senos frontales o maxilares no es muy alta, por lo que la ausencia de este signo no excluye el diagnóstico.

El examen directo de la cavidad nasal se debe realizar con cuidado para evitar lastimar el cartílago nasal o incomodar al paciente. Puede realizarse con un otoscopio junto a un espejo amplio y corto. El hallazgo que más sustenta el diagnóstico de RSA es el drenaje purulento por el meato medio, sin embargo, esto puede ser difícil de evidenciar por el edema de la mucosa, por lo que podría usarse un vasoconstrictor como la oximetazolina para mejorar la visión. Este examen es muy informativo, ya que brinda información sobre la apariencia de la mucosa, las secreciones, la presencia de pólipos o de desviaciones del septo nasal que favorecen la sinusitis.

La transiluminación de los senos frontal y maxilar tiene pobre valor predictivo, además que debe realizarse con un dispositivo especial que no está ampliamente disponible y es operador dependiente.

Tabla 2. Utilidad clínica de los síntomas y hallazgos al examen físico para RSBA

Síntoma	Sensibilidad	Especificidad
Historia previa de resfriado común	85%	28%
Dolor al inclinarse hacia adelante	65%	59%
Rinorrea purulenta	62%	67%
Dolor dental	No reportado	83%
Predictores	LR+	LR-
Dolor en dentadura maxilar	2,5	0,9
Secreción purulenta evidenciada	2,1	0,7
Pobre respuesta a descongestionantes	2,1	0,7
Transiluminación anormal de senos paranasales	1,6	0,5
Historia de rinorrea purulenta	1,5	0,5
4 o más predictores anteriores	6,4	No reportado
3 predictores anteriores	2,6	No reportado
2 predictores anteriores	1,1	No reportado
1 predictor anterior	0,5	No reportado
Ningún predictor anterior	0,1	No reportado

Fuente: adaptado de Williams JW Jr, Simel DL. Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. JAMA. 1993;270(10):1242-6.

Diagnóstico

El diagnóstico de RSA tanto viral como bacteriana es eminentemente clínico y se basa en los síntomas del paciente y la duración de la enfermedad. Las radiografías no tienen adecuado desempeño para el diagnóstico, por otra parte,

tiene variabilidad interobservador importante, por lo que no se recomienda su uso.

Solo se hace necesario el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética de cara y senos paranasales en el escenario en el cual se sospechan complicaciones supura-

tivas como celulitis preseptal, celulitis postseptal, absceso subperióstico, empiema subdural, entre otros.

En la mayoría de los casos no es necesario la confirmación microbiológica para el diagnóstico de RSAB y, los cultivos solo se usan en caso de sospecha de complicaciones o ineficacia de la primera o segunda línea antibiótica. Dichos cultivos deben obtenerse directamente del seno paranasal o bajo guía endoscópica para tomarlos directamente del meato medio, no tienen ninguna utilidad los cultivos a ciegas o de secreciones recolectadas por el paciente.

El denominado *panel viral* es un estudio de inmunofluorescencia el cual identifica antígenos virales de 5 agentes respiratorios (el *adenovirus*, la *influenza A y B*, la *parainfluenza 1, 2 y 3* y el *virus sincitial respiratorio*), su utilidad es nula debido a su variable sensibilidad (entre el 10 y el 98%) además que no incluye los virus que más comúnmente causan el cuadro (*rinovirus* y *coronavirus*)⁽¹⁷⁾.

El FilmArray® respiratorio es una herramienta interesante ya que incluye una amplia gama de virus y bacterias, sin embargo, su costo es muy elevado y no justifica su realización, ya que es poco probable que cambie la estrategia terapéutica, por lo que su uso indiscriminado no se aconseja.

Tratamiento

La duración del cuadro no supera generalmente los 10 días cuando se trata de RSA o los 15 días cuando se trata de RSAB, sin ningún tipo de tratamiento, ya que se sabe que hasta dos tercios de los pacientes con RSAB resuelven el cuadro sin el uso de antibióticos en dos semanas⁽¹⁸⁾.

El objetivo fundamental es disminuir la carga de síntomas para mejorar la calidad de vida durante los días de enfermedad.

Antihistamínicos: no tienen estudios que los avalen, por lo tanto, su uso es meramente empírico. Se prefieren los de primera generación (difenhidramina y clemastina) ya que tienen un perfil de seguridad muy bueno, a esto se suma su efecto anticolinérgico que favorece la disminu-

ción de las secreciones nasales, el problema es el sobre secado del moco, ya que puede llevar a dificultad para la evacuación o incluso a la impactación. Entre los efectos colaterales importantes están la somnolencia, el mareo y la afectación cognitiva transitoria, por lo que deben usarse con precaución en los ancianos. Se recomienda administrar en la noche para favorecer el sueño. Los antihistamínicos de segunda y tercera generación no tienen un rol definido y, se reservan principalmente para pacientes con componente alérgico prominente como la rinitis.

Analgésicos: tanto los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el acetaminofén favorecen la mejoría de los síntomas generales a dosis usuales. Debe tenerse especial precaución con el uso de AINEs en pacientes con falla cardíaca, falla renal, o el uso concomitante de anticoagulantes u otros antiagregantes por el riesgo de aumentar los efectos adversos.

Esteroides intranasales: teóricamente son eficientes en disminuir la inflamación y así favorecer el drenaje de los senos paranasales. Diferentes estudios han mostrado resultados contradictorios en cuanto a su uso. El consenso europeo recomienda su uso cuando los síntomas han durado más de 10 días o ante el diagnóstico de RSBA por un intervalo de 7 a 14 días⁽³⁾. La guía IDSA recomienda su uso solo en RSBA y en pacientes con antecedente de rinitis alérgica, ya que el número necesario a tratar (NNT) para encontrar un efecto significativo es de 15 pacientes⁽²⁾. Entre los diferentes esteroides nasales, la mometasona es la que tiene más evidencia con un efecto dosis dependiente, siendo mejor cuando se administran 400 µg/día por cada fosa nasal.

Irrigación intranasal con solución salina: puede reducir la necesidad de medicación y por añadidura, mejorar el confort del paciente. Su uso tiene más beneficio en niños pequeños, porque la administración es mejor ya que generalmente la realiza un tercero. Tiene pocos efectos adversos entre los que destacan la irritación nasal y la sensación de quemazón. Pueden adquirirse fórmulas ya preparadas como los spray nasales cuyo precio es alto (entre 20.000 y 70.000 pesos) o puede prepararse con agua embotellada o hervida con las siguientes instrucciones:

- Llene con agua hasta un cuarto de la jarra de vidrio, previamente aseada.
- Añada una cucharada de sal y una cucharada de bicarbonato, revuelva hasta mezclar los ingredientes.
- Al momento de usarla, vierta una pequeña cantidad en un vaso, no tome el líquido directamente de la jarra para evitar contaminación.
- Con una jeringa de 30 mL, saque la cantidad del vaso hasta llenarla completamente, incline su cabeza hacia un lado y coloque la jeringa en la fosa nasal que queda en la parte superior. Aplique la solución en un movimiento rápido apuntando hacia la parte de atrás de la cabeza (hacia occipital) y nunca hacia la parte de arriba (región parietal), la solución debería salir en su mayoría por la fosa nasal que queda en la región inferior. Repita los pasos con la otra fosa nasal.
- Debe almacenar la solución a temperatura ambiente, tapada para evitar su contaminación y renovarla cada semana en caso de no haberla usado toda. La irrigación puede hacerse una a dos veces al día. En caso de estar usando medicación intranasal, debe realizar la irrigación con salino antes de aplicar esta para mejorar su acción.

Antibióticos: este es quizás el tema más controversial. La guía IDSA recomienda su uso tan pronto como el diagnóstico de RSBA sea realizado⁽²⁾. El consenso europeo considera que el uso de antibióticos solo está justificado en caso de enfermedad grave, especialmente cuando hay fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) o dolor facial unilateral grave⁽³⁾. La guía más actualizada del *Colegio Americano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, y *UpToDate*, recomiendan la estrategia de observar y vigilar a los pacientes con RSAB, ya que, como se mencionó anteriormente, hasta dos tercios de los pacientes mejorarán en dos semanas sin manejo antimicrobiano^(8,19). Por otra parte, el NNT para obtener disminución en el número de días de convalecencia está entre 13 y 18 mientras que el número necesario a dañar (NNH) está alrededor de 8. Solo recomiendan usar antibióticos en caso de que el paciente no pueda tener un adecuado seguimiento o no haya mejorado en 7 días de observación y manejo sintomático.

Los antibióticos sugeridos son la amoxicilina, la amoxicilina clavulanato, la doxiciclina (en caso de alergia a las penicilinas) o las quinolonas respiratorias (levofloxacina o moxifloxacina). Diferentes estudios han mostrado que cursos cortos de 5 a 7 días son igual de efectivos a los cursos largos de 10 a 14 días, excepto en las recaídas tempranas (menos de dos semanas), en la cual se recomienda cursos más prolongados.

Se debe tener en cuenta que los antibióticos no previenen el desarrollo de complicaciones, principalmente oculares (celulitis periorbitaria) o en sistema nervioso central (meningitis, empiema subdural, etc.)⁽²⁰⁾, por lo que esta no debe ser una indicación para el tratamiento antimicrobiano.

Complicaciones

Son extremadamente raras y se presentan en la fase temprana de la enfermedad, por lo que su aparición después de 10 días es muy exótica. Incluye las anteriormente mencionadas celulitis preseptal, celulitis postseptal, absceso subperióstico, empiema epidural. Se sospechan cuando hay desarrollo de edema o eritema palpebral, proptosis, dolor con los movimientos oculares o parálisis de alguno de los músculos extraoculares, cefalea grave que no mejora con analgésicos, cambios en el estado de alerta y signos meníngeos. El hallazgo de alguno de estos debe obligar al médico a derivar al paciente al servicio de urgencias para una evaluación más exhaustiva que incluya una imagen avanzada (tomografía o resonancia) además de exámenes de sangre pertinentes.

Conclusiones

La RSA es una entidad muy frecuente que angustia a los pacientes y al personal médico por ser en ciertas ocasiones muy debilitante. Es importante resaltar que un adecuado interrogatorio y un examen físico minucioso deben realizarse para detectar las complicaciones. La mayoría de los pacientes mejorarán en el curso de 15 días sin manejo antimicrobiano (incluso en RSAB) y, que los macrólidos no hacen parte de la primera línea de manejo.

Referencias bibliográficas

1. Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1451-57.
2. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1-12.
4. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat 10.* 2009;(242):1-157.
5. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004;193:3-5.
6. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology.* 2011;49(3):264-71.
7. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58(3):176-91.
8. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 suppl.):S1-39.
9. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet.* 2003;361(9351):51-9.
10. Sahm DF, Benninger MS, Evangelista AT, Yee YC, Thornsberry C, Brown N. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001-2005). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(3):385-9.
11. Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppälä H. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3646-50.
12. Agudelo CI, Sanabria O, Ovalle MV, Castañeda E, Gallego CR, Núñez S, et al. Vigilancia por el laboratorio de *Streptococcus pneumoniae*, aislado de procesos invasores en niños menores de 5 años: actualización de los datos 1994-2000. *IQUEN.* 2001;6:45-54.
13. Hidalgo M, Santos C, Duarte C, Castañeda E, Agudelo CI. Incremento de la resistencia a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae*, Colombia, 1994-2008. *Biomédica.* 2011;31(1):124-31.
14. Bergman MS, Huikko M, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, et al. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin Infect. Dis.* 2004;38(9):1251-6.

15. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(6):1209-23.
16. Williams JW Jr, Simel DL. Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. *JAMA*. 1993;270(10):1242-6.
17. Ginocchio C, McAdam A. Current best practices for respiratory virus testing. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9 supl.):S44-48.
18. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD006089.
19. Patel ZM, Huang PH. Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: treatment [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 14]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2Tx6Rkj>
20. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48(3):344-7.



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Hospitalización



Enfoque diagnóstico del paciente con anemia hemolítica

Mauricio Alberto Hincapié Aristizábal

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Las anemias hemolíticas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la destrucción prematura de los glóbulos rojos, que excede la capacidad compensatoria de la medula ósea para incrementar su producción. Existen numerosas causas incluyendo condiciones adquiridas y heredadas, la presentación puede ser aguda o crónica, algunas de ellas son leves y otras potencialmente mortales. De acuerdo al sitio de destrucción de los eritrocitos se puede clasificar como hemólisis intravascular o extravascular⁽¹⁾.

La causa puede ser establecida desde la historia clínica y con la ayuda de exámenes básicos, pero en otras ocasiones se necesitan estudios de laboratorio más especializados. Los pacientes generalmente cursan con valores bajos de hemoglobina y disminución de la haptoglobina. Por otra parte, hay aumento del VCM, en el conteo de reticulocitos (con algunas excepciones), en el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) e hiperbilirrubinemia indirecta⁽²⁾.

El diagnóstico requiere de varios pasos, tomando en cuenta la historia clínica del paciente y el análisis cuidadoso de los resultados de laboratorio. Para el enfoque inicial, es fundamental el extendido de sangre periférica y el coombs directo, ya que una interpretación adecuada de estos orientará al clínico hacia la etiología más probable⁽²⁾.

Definición y clasificación

La anemia hemolítica se define como anemia debido a la corta supervivencia de los glóbulos rojos circulantes debido a la destrucción acelerada y prematura de estos. Aunque la vida media normal de un eritrocito es de 110 a 120 días, algunos autores definen hemólisis como la disminución de la vida media del glóbulo rojo por debajo de 100 días⁽²⁾.

La anemia se origina si la actividad de la medula ósea es incapaz de compensar la pérdida de eritrocitos. La severidad depende de la rapidez de instauración de la hemólisis y de la extensión de la destrucción de glóbulos rojos. La hemólisis leve puede ser asintomática, mientras la anemia en hemólisis grave puede amenazar la vida del paciente⁽³⁾.

Existen básicamente dos patrones de anemia hemolítica dependiendo de la causa subyacente: hemólisis intravascular y hemólisis extravascular. En la primera, la destrucción del eritrocito se produce en la circulación y, en la segunda, la lisis del eritrocito se origina en el sistema reticuloendotelial⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista clínico, las anemias hemolíticas pueden ser agudas o crónicas según el tiempo de evolución; e intrínsecas (intracorporales) o extrínsecas (ex-

Hospitalización

Enfoque diagnóstico del paciente con anemia hemolítica

tracorporales) según sea la localización del defecto en el glóbulo rojo. La mayoría de las alteraciones intrínsecas son heredadas y casi todas las extrínsecas son adquiridas con pocas excepciones⁽⁴⁾.

Causas

Las causas de anemia hemolítica pueden ser categorizadas de diferentes maneras: intracorporal o extracorporal, heredada o adquirida, aguda o crónica, inmune o no inmune y, extravascular o intravascular⁽⁵⁾.

Las alteraciones intracorporales pueden afectar la estructura y la función de la hemoglobina como sucede en las hemoglobinopatías; la estructura y la función de la membrana como está descrito en defectos del citoesque-

leto (esferocitosis hereditaria); y la composición de enzimas citoplasmáticas como la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y el piruvato kinasa (PK)⁽⁵⁾.

La gran mayoría de alteraciones intracorporales en el glóbulo rojo son heredadas, las excepciones incluyen la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que es un defecto intracorporal adquirido y la alfa talasemia adquirida en el contexto de mielodisplasia⁽⁵⁾.

En los defectos extracorporales; los glóbulos rojos son normales, pero son destruidos debido al daño mecánico, inmunológico, infeccioso, oxidante o metabólico. Estas alteraciones casi siempre son adquiridas, con la excepción de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) hereditaria⁽⁶⁾. En la **tabla 1**, se resumen las principales causas de anemia hemolítica.

Tabla 1. Causas de anemia hemolítica

Defecto	Etiología	Anormalidad	Ejemplos	Sitio de hemólisis
Intrínseco	Heredado	Enzimopatías	Deficiencia de G6PD y piruvato quinasa	EV
		Hemoglobinopatías	Talasemia, anemia falciforme	
		Membranopatías	Eliptocitosis y esferocitosis hereditaria	
			Hemoglobinuria paroxística nocturna	IV
Extrínseco	Adquirido	Inmunomediada	+ Anticuerpos calientes (IgG): idiopática, linfoproliferativo (CLL, NHL), LES, malignidades no linfoides	EV
			+ Anticuerpos fríos (IgM): idiopática, <i>M. pneumoniae</i> , mononucleosis, linfoproliferativa (Waldenstrom), hemoglobinuria paroxística fría	IV o EV
			+ Mixta: calientes y fríos, idiopática, LES, linfoma	IV o EV
		Aloinmunización	Incompatibilidad ABO	IV

Defecto	Etiología	Anormalidad	Ejemplos		Sitio de hemólisis
Extrínseco	Adquirido	Inmune mediada	Anemia hemolítica inducida por medicamentos	+ Por haptenos: penicilina, cefalosporina	EV
				+ Por autoanticuerpos: alfametildopa, L-dopa, ibuprofeno, diclofenaco	EV
				+ Por complejos inmunes: quinidina, hidroclorotiazida, sulfonamidas, tetraciclina	IV
		Traumática	Vasos grandes	+ Prótesis: válvulas, TIPS	IV
			Vasos pequeños	+ Anemia hemolítica no inmune: TTP, SHU, HELLP, CID	IV
		Infecciosa	<i>Bartonella, Babesia, Plasmodium</i>		EV
			<i>Clostridium</i>		IV
		Tóxica	Exógeno	Arsénico, plomo, cobre Mordedura de araña y serpiente	EV
Endógeno	Enfermedad de Wilson		IV		
Atrapamiento	Hiperesplenismo		EV		

G6PD: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, **CLL:** leucemia linfocítica crónica, **NHL:** linfoma no Hodgkin, **LES:** lupus eritematoso sistémico, **TIPS:** shunt portosistémico intrahepático transyugular, **TTP:** púrpura trombocitopénica trombótica, **SHU:** síndrome hemolítico urémico, **HELLP:** síndrome de HELLP, **CID:** coagulación intravascular diseminada, **IV:** intravascular, **EV:** extravascular.

Fuente: adaptado de Ruiz E, Cervantes M. Diagnostic approach to hemolytic anemias in the adult. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2015;37(6):423–425

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una de las principales causas de hemólisis, encontrada con relativa frecuencia en la práctica clínica y tiene implicaciones importantes desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, ya que intervenciones tardías pueden llevar a desenlaces catastróficos. En la hemólisis autoinmune, los anticuerpos o proteínas del complemento se fijan a los antígenos localizados en la superficie del glóbulo rojo causando su destrucción. Los pacientes característicamente tienen coombs directo positivo(7).

Se puede clasificar en AHA causada por anticuerpos calientes de tipo IgG o por anticuerpos fríos de tipo IgM. Los anticuerpos fríos se fijan temporalmente a la membrana del glóbulo rojo, activan el complemento y depositan el factor C3 en la superficie celular. Es importante conocer estos conceptos ya que es la base para clasificar las AHA cuando se solicita el coombs fraccionado y dirigir la búsqueda hacia una etiología específica (7). En la **tabla 2**, se muestran los tipos serológicos de AHA, en la **tabla 3** sus principales causas y, en la **tabla 4**, los medicamentos asociados con hemólisis.

Hospitalización

Enfoque diagnóstico del paciente con anemia hemolítica

Como ya se había mencionado, la hemólisis puede ser intravascular o extravascular y, esto influye en los resultados

de ciertas pruebas diagnósticas. En la **tabla 5**, se muestran algunas diferencias.

Tabla 2. Tipos serológicos de AHAI

Tipo	Incidencia	Anticuerpo
Anticuerpos calientes	65 a 70%	IgG
Anticuerpos fríos	20 a 25%	IgM
Hemoglobinuria paroxística fría	1 a 3%	IgG
Coombs negativo	5%	Títulos bajos de IgG, IgM o IgA monomérica

Fuente: adaptado de Howard A, Liebman M, Weitz C. Autoimmune hemolytic anemia. Medical Clinics of North America. 2017;101(2):351-359

Tabla 3. Clasificación de AHAI

I. AHAI por anticuerpos calientes	A. Primaria o idiopática B. Secundaria: <ul style="list-style-type: none">- Enfermedades linfoproliferativas: linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica.- Enfermedades reumatológicas: lupus eritematoso sistémico.- Enfermedades malignas no hematológicas: cáncer de ovario.- Enfermedades inflamatorias crónicas: enfermedad inflamatoria intestinal.- Medicamentos (ver tabla 4).
II. AHAI por anticuerpos fríos	A. Enfermedad por aglutininas frías. <ul style="list-style-type: none">- Primaria o idiopática.- Secundaria:<ul style="list-style-type: none">a. Post infecciosa: <i>mycoplasma</i> o mononucleosis infecciosa.b. Asociada con enfermedades linfoproliferativas de células B. B. Hemoglobinuria paroxística fría.
III. AHAI mixta	A. Primaria o idiopática. B. Secundaria: asociada con enfermedades reumatológicas.

Fuente: adaptado de Garrett F, Bass A, Emily F, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. Autoimmunity Reviews. 2014;13:560-564

Tabla 4. Medicamentos asociados a hemolisis y mecanismos

I. Haptenos y adsorción	A. Penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, hidrocortisona, platinos.
II. Complejos inmunes	A. Metformina, quinina, quinidina, cefalosporinas, anfotericina B, rifampicina, tiopental, probenecid, diclofenaco.
III. Autoanticuerpos	A. Cefalosporinas, alfametildopa, levodopa, ácido mefenámico, fludarabina, lenalidomida, procainamida, diclofenaco.
IV. Absorción a proteínas no inmunes	A. Cefalosporinas, carboplatino, cisplatino.
V. Causa desconocida	A. Insecticidas, clorpromazina, acetaminofén, ibuprofeno, tiazidas, omeprazol, carboplatino, ácido nalidíxico, eritromicina.

Fuente: adaptado de Garrett F, Bass A, Emily F, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:560–564.

Tabla 5. Diferencias entre hemolisis intravascular y extravascular

Test	Todos los tipo de anemia hemolítica	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
Esquistocitos en sangre periférica	Presente o ausente	Presente	Ausente

Fuente: adaptado de Garrett F, Bass A, Emily F, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:560–564.

Epidemiología

La anemia hemolítica representa aproximadamente el 5% de todas las anemias, su presentación aguda es relativamente rara, con incidencia de 1 a 3 casos por cada 100.000 personas al año. No son específicas de una raza,

pero la enfermedad de células falciforme es encontrada principalmente en africanos y afroamericanos(7).

No hay predilección por un género específico, sin embargo, la AHAI es más frecuente en mujeres. En la deficiencia de G6PD, los hombres están usualmente afectados y las mu-

jeses son portadoras. Aunque la anemia hemolítica puede ocurrir a cualquier edad, las enfermedades hereditarias son evidentes generalmente en etapas tempranas de la vida y la AHAI ocurre más frecuentemente en individuos de mediana edad y mayores(7).

Fisiopatología

La hemólisis ocurre cuando el glóbulo rojo es incapaz de mantener su estructura intacta durante el paso a través de la circulación y el sistema reticuloendotelial. Independientemente de su mecanismo, la hemólisis estimula un aumento compensatorio en la producción de glóbulos rojos mediado por la secreción de eritropoyetina (EPO) en el riñón. La EPO estimula la médula ósea para producir precursores, incrementar el conteo de reticulocitos y los niveles de hemoglobina y hematocrito(8).

Los reticulocitos requieren adecuados depósitos de hierro, vitamina B12, folatos y otros nutrientes, junto a una médula ósea normalmente funcionando para la producción adecuada de glóbulos rojos. Los individuos con deficiencia de nutrientes, enfermedades concomitantes que afecten la médula ósea o con inadecuada síntesis de EPO, pueden no tener reticulocitosis a pesar de la hemólisis significativa(8).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de un paciente con anemia hemolítica está influenciada por la severidad de la enfermedad subyacente y la velocidad de instauración de la anemia. Un paciente con AHAI o con deficiencia de G6PD puede presentarse con muchos síntomas, mientras que un individuo con esferocitosis hereditaria leve o enfermedad por aglutininas frías puede cursar con síntomas leves(9).

La anemia es frecuentemente descubierta en un hemograma, pero la historia clínica y el examen físico permiten establecer la presencia de hemólisis y la causa subyacente. El paciente puede quejarse de disnea, fatiga, orina oscura, tinte icterico y palidez generalizada en piel y mucosas. La

taquicardia en reposo y la hipotensión pueden estar presentes si la anemia es significativa(10).

La linfadenopatía, la hepatomegalia y la esplenomegalia sugieren una enfermedad linfoproliferativa u otra malignidad subyacente. Aunque la esplenomegalia también se puede presentar en el contexto de hiperesplenismo y enfermedades reumatológicas. El paciente puede tener úlceras en las piernas y colelitiasis en estados hemolíticos crónicos como la enfermedad de células falciforme(2).

Los pacientes con enfermedades graves como microangiopatías trombóticas (MAT) pueden presentarse con fiebre, alteración neurológica, falla renal y trombocitopenia(3).

Diagnóstico

Reconocer y diagnosticar la anemia hemolítica en pacientes con una presentación clínica clásica puede no ser tan complejo. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, el momento exacto del inicio de la anemia no es claro, la morfología del glóbulo rojo en el extendido de sangre periférica no es orientadora y el abanico de posibilidades diagnósticas es amplio(11).

El diagnóstico de anemia hemolítica debe sospecharse en un paciente con síntomas de anemia, hemoglobina baja y aumento en el conteo de reticulocitos que no puede ser explicado por la producción acelerada de eritrocitos, debido a sangrado reciente, reposición de hierro, folatos, vitamina B12, cobre o EPO. Estudios de laboratorio adicionales son necesarios para confirmar el diagnóstico y determinar la causa probable(4).

En la evaluación diagnóstica se recomienda:

- Realizar una historia clínica completa y dirigida en la búsqueda de potenciales causas de hemólisis.
- Identificar y clasificar rápidamente a los pacientes con condiciones potencialmente mortales. La hemólisis puede ser el primer signo de una enfermedad sistémica grave que requiere intervenciones urgentes para prevenir complicaciones y muertes relacionadas con la enfermedad.

- Confirmar el diagnóstico de anemia hemolítica con estudios de laboratorio.
- Realizar un extendido de sangre periférica para identificar morfologías del glóbulo rojo orientadoras de una enfermedad específica.
- Solicitar coombs directo para determinar si la anemia es de origen inmune.
- Si el coombs directo es positivo, solicite coombs fraccionado para definir si la anemia hemolítica autoinmune es por anticuerpos calientes, por anticuerpos fríos o mixta. Deberá realizar estudios adicionales en búsqueda de una etiología específica según sea el resultado obtenido.
- Si el coombs directo es negativo y el paciente se encuentra gravemente enfermo, solicite estudios en búsqueda de MAT⁽⁵⁾.
- Fiebre, escalofríos y síntomas constitucionales pueden indicar enfermedad infecciosa.
- El antecedente de enfermedad infecciosa o neoplásica puede indicar MAT.
- La presencia de úlceras crónicas en las extremidades inferiores es sugestivas de hemólisis crónica por enfermedad de células falciformes.
- Historia familiar o personal de enfermedad de tejido conectivo puede sugerir AHA1.
- La presencia concomitante de trombocitopenia y falla renal sugiere MAT (pero también enfermedades como lupus. Si es asociada solo a trombocitopenia puede tener un síndrome de Evans o asociado a una LLC).
- El antecedente de trombosis en sitios inusuales puede indicar HPN⁽¹²⁾.

Historia clínica: los siguientes son puntos clave en la historia clínica y pueden sugerir una causa específica:

- El inicio rápido de los síntomas en ausencia de sangrado es consistente con hemólisis significativa.
- La orina oscura es sugestiva de hemólisis intravascular. Una transfusión reciente de glóbulos rojos sugiere una posible reacción transfusional hemolítica aguda. La transfusión en las cuatro semanas previas indica reacción transfusional hemolítica retrasada.
- El inicio de una nueva medicación con potencial hemolítico sugiere una reacción medicamentosa.
- La historia de anemia hemolítica en miembros de la familia puede indicar una enfermedad hereditaria.
- La presencia de colelitiasis sugiere hemólisis crónica.
- Síntomas constitucionales, adenopatías y hepatoesplenomegalia son sugestivos de enfermedad neoplásica hematológica.
- Anemia que no puede ser explicada por otra causa.
- Aumento en el conteo de reticulocitos no relacionado con sangrado reciente, suplementación de hierro, vitamina B12, folato, cobre o EPO. La ausencia de reticulocitosis no descarta el diagnóstico, ya que puede existir concomitantemente déficit de cofactores o, supresión o función reducida de la médula ósea por otra enfermedad.
- LDH elevada, haptoglobina baja e hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta. La combinación de LDH elevada y haptoglobina reducida tiene una especificidad para el diagnóstico de hemólisis del 90%, mientras que la combinación de LDH normal y haptoglobina >25 mg/dL tiene una sensibilidad del 92% para descartar hemólisis. La sensibilidad de la hiperbilirrubinemia indirecta para el diagnóstico es del 80%⁽¹¹⁾.

Hemograma y extendido de sangre periférica: la hemólisis generalmente se asocia con algún grado de anemia e indica incapacidad de la médula ósea para compensar completamente. En la mayoría de los casos, las otras líneas celulares están conservadas; la presencia de leucocitosis o leucopenia sugiere infección o malignidad hematológica subyacente⁽⁹⁾.

La sepsis puede estar asociada con hemólisis debido a lisis del eritrocito (en sepsis por *Clostridium*, malaria, bartonellosis o babesiosis) o coagulación intravascular diseminada (CID)⁽⁵⁾.

En la mayoría de los casos de anemia hemolítica puede haber algún grado de macrocitosis, ya que los reticulocitos son más grandes que los eritrocitos. Sin embargo, el VCM puede ser bajo, normal o alto dependiendo del grado de reticulocitos, y la presencia de esferocitos u otras formas de glóbulos rojos anormales⁽⁷⁾.

El extendido de sangre periférica es una herramienta fundamental en el enfoque del paciente con anemia hemolítica, ya que la morfología del glóbulo rojo orienta hacia etiologías específicas⁽⁸⁾. En la **tabla 6**, se explican las principales anomalías morfológicas y las causas relacionadas.

Tabla 6. Anormalidades en extendido de sangre periférica y causas relacionadas

Cambios en los glóbulos rojos	Diagnóstico
Poiquilocitos	Hallazgo no específico
Esquistocitos	Microangiopatía trombótica Válvula protésica cardíaca Grandes quemados Deficiencia de vitamina B12
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria Anemia hemolítica autoinmune
Células falciformes	Enfermedad de células falciformes
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
Estomatocitos	Estomacitosis hereditaria Alcoholismo
Acantocitos	Cirrosis Abetalipoproteinemia
Equinocitos	Artefacto Uremia Deficiencia de piruvato kinasa
Keratocitos	Deficiencia enzimática Daño mecánico (microangiopatía trombótica, válvulas)
Eccentricitos	Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Células rojas aglutinadas	Enfermedad por aglutininas frías Hipergammaglobulinemia Macroglobulinemia

Cambios en los glóbulos rojos	Diagnóstico
Cuerpos de Heinz	Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa Tóxicos
Punteado basófilo	Intoxicación por plomo Anemias sideroblásticas Hemoglobinopatías Enfermedad de Wilson
Células en diana	Hemoglobinopatía Talasemia Deficiencia de hierro
Dacriocitos	Hemoglobinopatía Betatalasemia Mielofibrosis
Cuerpos de Howell–Jolly	Asplenia en enfermedad de células falciformes Talasemia Hemoglobinas inestables Esplenectomía

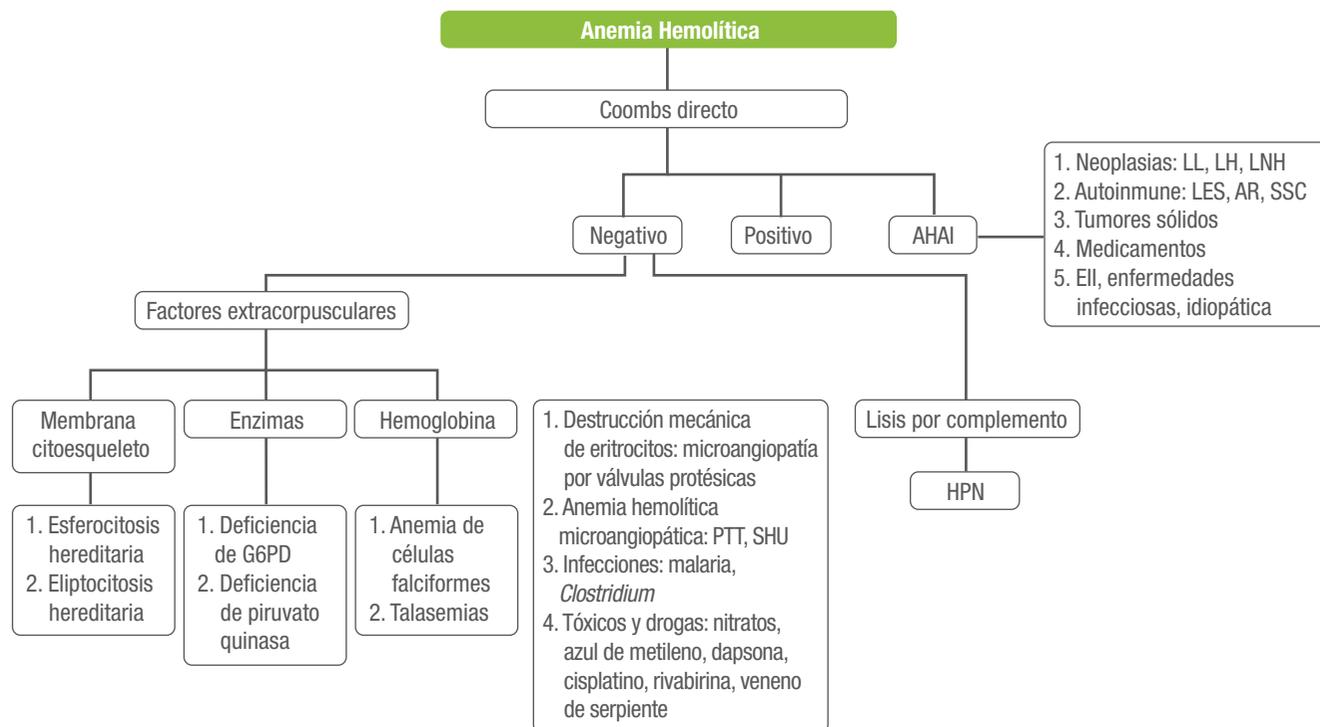
Fuente: adaptado de Constance G, Valentine L, Michel M. Hemolytic anemia in adults: main causes and diagnostic procedures. *Expert Review of Hematology*. 2012;5(2):229–241

Coombs directo: una vez confirmado el diagnóstico de anemia hemolítica, el siguiente paso es establecer si se trata de AHAI o no inmune, ya que esto estrecha las posibilidades diagnósticas. Esta prueba es utilizada para detectar anticuerpos o proteínas del complemento unidas a la superficie de eritrocitos(7).

Si el coombs directo es positivo, el paciente probablemente tiene una AHAI, y el siguiente paso es solicitar coombs fraccionado para clasificarla como AHAI por anticuerpos calientes (tipo IgG) o anticuerpos fríos (C3d). Posteriormente, se deben realizar estudios en búsqueda de la causa según sea el caso(10).

Hasta al 5% de la población se les encuentra coombs directo positivo sin tener AHAI especialmente en el contexto de hipogammaglobulinemia, VIH/SIDA, falla renal, medicamentos, leucemia linfocítica crónica o transfusiones previas. De otra parte, en raras circunstancias, aproximadamente en el 5% de los pacientes, el coombs directo puede ser negativo a pesar de tener AHAI, esto sucede cuando los títulos de anticuerpos son bajos o cuando son de tipo IgA(5). Si el coombs directo es negativo, se buscarán causas alternativas (**ver figura 1**).

Figura 1. Enfoque diagnóstico de anemia hemolítica



G6PD: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, AH: anemia hemolítica, AHAI: anemia hemolítica autoinmune, PTT: purpura trombocitopénica trombótica, SHU: síndrome hemolítico urémico, LES: lupus eritematoso sistémico, AR: artritis reumatoide, SSC: esclerosis sistémica, LL: Leucemia linfocítica, LH: linfoma de hodgkin, LNH: linfoma no hodgkin, EI: enfermedad inflamatoria intestinal.

Fuente: modificado del curso de actualización en medicina interna 2017, U. de A.

Pruebas para determinar la causa de la anemia

- Anemia y trombocitopenia con numerosos esquistocitos en sangre periférica: si el contexto clínico lo sugiere, solicite ADAMTS 13 para descartar PTT.
- Inicio rápido de fiebre, dolor de espalda y orina oscura luego de una trasfusión: reacción transfusional hemolítica aguda.
- Anemia de larga data, esplenomegalia, historia familiar y morfología típica de una enfermedad heredada como esferocitosis hereditaria: solicite test de fragilidad osmótica.
- Extendido de sangre periférica con características de enfermedad de células falciforme o talasemia: solicite electroforesis de hemoglobina.

- Caída rápida en la hemoglobina después de exposición a medicamento conocido por causar hemólisis: descarte déficit de G6PD.
- Historia familiar de enfermedad de Wilson: solicite ceruloplasmina sérica, cobre en orina de 24 horas, evalúe anillo de Kayser-Fleischer en ojo y evalúe si hay indicación de biopsia hepática.
- Fiebre y signos de infección: descarte malaria, *babesia* y *Clostridium*.
- Anemia hemolítica y coombs directo positivo: evalúe las causas de AHAI por anticuerpos calientes o fríos.
- Anemia hemolítica y esplenomegalia: descarte hiperesplenismo o enfermedad neoplásica⁽¹¹⁾.

Conclusiones

Las anemias hemolíticas son enfermedades raras y pueden presentarse con inicio gradual de síntomas o causar hemólisis rápida que conlleva a alta morbilidad y mortalidad. Uno de los objetivos del médico de urgencias es reconocer a los pacientes que se encuentran más enfermos y que requieren intervenciones rápidas para prevenir la muerte y las complicaciones asociadas.

Los médicos deben sospechar anemia hemolítica en pacientes sin pérdida de sangre aparente y que se presenten con signos y síntomas clásicos de anemia tales como astenia, adinamia, fatiga, disnea, palidez mucocutánea generalizada e ictericia. Los estudios de laboratorio iniciales que se deben ordenar para confirmar el diagnóstico incluyen hemograma, LDH, bilirrubinas, haptoglobina y reticulocitos.

Una vez confirmado el diagnóstico, el siguiente paso es solicitar coombs directo y fraccionado, y extendido de sangre periférica. Según sean los resultados de estos laboratorios, la historia clínica del paciente, los hallazgos al examen físico y la etiología sospechada, se ampliarán los estudios en búsqueda de la etiología de la anemia hemolítica.

Referencias bibliográficas

1. Schrier S, Mentzer C, Tirnauer J. Diagnosis of hemolytic anemia in the adult [internet]. UpToDate [citado 2019 ene. 15]. Disponible en: <https://bit.ly/2HH77Mb>
2. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia. Med Clin North Am. 2017;101(2):351-9.
3. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: evaluation and diagnostic tests. Med Clin North Am. 2017;101(2):263-84.
4. Robertson JJ, Brem E, Koyfman A. The acute hemolytic anemias: the importance of emergency diagnosis and management. J Emerg Med. 2017;53(2):202-11.
5. Ruiz E, Cervantes M. Diagnostic approach to hemolytic anemias in the adult. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(6):423-5.
6. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. Dis Markers. 2015;2015:635-42.

7. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):560-4.
8. Guillaud C, Loustau V, Michel M. Hemolytic anemia in adults: main causes and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(2):229-41.
9. González B, González A, Batlle A. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine.* 2012;11(20):1246-51.
10. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, Chon CS. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012;87(7):707-9.
11. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician.* 2004;69(11):2599-606.
12. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1274-80.

Síndrome nefrótico

Juliana Londoño Castillo

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Sergio Alberto Londoño Tabares

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La enfermedad glomerular puede tener gran variedad de etiologías y presentaciones clínicas. La glomerulopatía aguda y crónica son causas comunes de discapacidad, de hospitalización y de mortalidad en la población adulta, especialmente la población geriátrica. Las causas subyacentes son diversas, pero pueden clasificarse en primarias, que afectan solo al riñón o, secundarias, en las que la afección renal es generada por un proceso sistémico.

La incidencia del síndrome nefrótico es aproximadamente de 2 a 4 casos nuevos por 100.000 habitantes al año, esta cifra se ha sostenido en el tiempo, es aplicable en la mayoría de los grupos raciales y étnicos⁽¹⁾.

El síndrome nefrótico es una de las entidades más rígidamente definidas en la medicina. El término no denota un diagnóstico específico, si no que representa una pentada de hallazgos anormales a saber: un signo físico, edema; y cuatro anomalías del laboratorio, proteinuria (>3,5 g/día), hipoalbuminemia (<3,5 g/dL), hipercolesterolemia y lipiduria^(1,2).

Fisiopatología

Hipoalbuminemia: es consecuencia de las pérdidas urinarias de albúmina. Como mecanismo compensatorio, el

hígado, responde incrementando la síntesis de esta, pero es insuficiente y el resultado final es la caída sérica de la albúmina⁽²⁾.

Edema: dos mecanismos son los involucrados en la formación del edema: *underfill* y *overfill*.

En los niños se presenta principalmente el *underfill* y como resultado de una albúmina baja, hay reducción de la presión oncótica y trasudado del líquido de los capilares al espacio extracelular; lo que se interpreta como disminución del volumen circulante con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de la hormona antidiurética, causando retención de sodio y agua, lo que configura el edema.

En adultos es más común el *overfill*, donde la nefrona distal es incapaz de excretar el sodio, debido a la activación del canal epitelial del sodio (ENaC), por acción de enzimas proteolíticas que ingresan a la luz tubular, como resultado de la masiva proteinuria, esto lleva al aumento en el volumen sanguíneo y la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El aumento en el volumen y la baja presión oncótica provocan trasudación del líquido en el espacio extracelular, llevando a la formación del edema^(3,4).

Proteinuria: es el marcador de la enfermedad glomerular que se presenta por la filtración de macromoléculas

a través de la pared capilar glomerular. El podocito es el principal objetivo de la lesión glomerular lo cual lleva a la disrupción del diafragma, que es la barrera clave para la filtración de proteínas plasmáticas; de las cuales, la albúmina es la principal proteína que se filtra, sin embargo, se pierden otras como los inhibidores de la coagulación, la transferrina, las inmunoglobulinas, las proteínas transportadoras de hormonas, entre otras⁽⁵⁾.

Hipercolesterolemia y lipiduria: existe un desequilibrio en el metabolismo de los lípidos debido al incremento en la síntesis hepática de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] y lipoproteínas de baja densidad [LDL]), colesterol, triglicéridos y lipoproteína A, secundario a la hipoalbuminemia y a la depuración deteriorada y reducida de estos, por mecanismos asociados al daño mediado por receptores y otros aún no entendidos en su totalidad⁽⁹⁾. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) reciben cantidades importantes de colesterol de la albúmina, por ende, la hipoalbuminemia contribuiría al enriquecimiento defectuoso del colesterol.

Todos estos trastornos del metabolismo de los lípidos en el síndrome nefrótico contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal, al suministro deficiente de combustible lipídico a los músculos para la generación de energía y, a los tejidos adiposos para el almacenamiento de energía^(2,6).

La lipiduria se manifiesta por cilindros grasos y cuerpos grasos ovalados evidenciados en el uroanálisis, sin embargo, no es consecuencia de la alteración plasmática del metabolismo de los lípidos si no de la proteinuria.

Diagnóstico y clínica

La queja más común al momento de la presentación clínica es el edema, que compromete generalmente las extremidades inferiores, siendo simétrico e indoloro; este progresa a lo largo del día y mejora en la noche; al contrario del edema periorbital que aparece generalmente en las mañanas y se

mejora en el transcurso del día. También puede aparecer ascitis y derrame pleural bilateral de predominio derecho.

La proteinuria es el hallazgo clave que diferencia los estados edematosos causados por la enfermedad renal de otras enfermedades. Para cumplir el criterio de síndrome nefrótico, se propuso una proteína en la orina $\geq 3,5 \text{ g}/1,73\text{m}^2 \text{ SC}/\text{día}$ basada en una serie de casos de pacientes con enfermedad glomerular predominantemente primaria⁽⁷⁾. Otras definiciones de proteinuria nefrótica que también han sido aceptadas son: proteinuria $>3 \text{ g}$ en 24 horas, no ajustada por superficie corporal, albuminuria $>2.200 \text{ mg}$, relación albuminuria/creatinuria $> 2,2 \text{ g/g}$, relación proteinuria/creatinuria $> 3,0 \text{ g/g}$ (25,26). Aunque estos umbrales para la definición de síndrome nefrótico son ampliamente aceptados, no se han probado rigurosamente⁽⁸⁾.

Estudios del laboratorio^(1,2):

- **Orina de 24 horas:** se debe explicar al paciente la toma adecuada de la muestra; el primer día se debe desechar la primera orina e iniciar la recolección a partir de la segunda, al día siguiente se debe incluir la primera orina y finalizar la recolección.
- **Perfil metabólico completo:** albúmina, perfil lipídico, nitrógeno ureico (BUN), creatinina, ionograma. Con lo anterior, se espera encontrar hipoalbuminemia e hipercolesterolemia; los azoados usualmente están normales o levemente aumentados, sin embargo, si hay elevación importante y progresiva, se debe pensar en una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El calcio sérico usualmente es bajo secundario a la hipoalbuminemia; el sodio puede estar bajo, bien sea por pseudohiponatremia secundaria a hiperlipidemia o hiponatremia verdadera si hay reabsorción marcada de agua con respecto al sodio.
- **Hemograma:** es parte de la evaluación rutinaria, especialmente de ayuda en causas secundarias del síndrome nefrótico como infecciones, autoinmunidad y malignidad.
- **Estudios serológicos:** útiles en la aproximación diagnóstica de algunas etiologías. Incluyen anticuerpos

antinucleares y antiDNA para lupus, crioglobulinas y factor reumatoide que sugieren crioglobulinemia, anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) para enfermedad de Goodpasture, ANCAS para vasculitis, antiestreptolisina O para glomerulonefritis postestreptocócica, electroforesis sérica y urinaria para detectar cadenas livianas o pesadas en el estudio de gammapatías monoclonales como mieloma, amiloidosis u otras.

- **Panel infeccioso:** evaluar bacterias y virus como agentes causales del síndrome nefrótico; incluyen hemocultivos, estudios para hepatitis B y C, sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- **Niveles de complemento:** existen enfermedades glomerulares especialmente de etiología secundaria que llevan a una activación de la vía clásica o vía alterna del complemento. La vía clásica es activada por complejos inmunes, lo que resulta en la disminución de C3 y C4. La vía alterna es activada independientemente de complejos inmunes y puede activarse por antígenos polisacáridos y productos bacterianos como antígenos estreptocócicos y anticuerpos para componentes de la vía del complemento (C3 convertasa), lo que se traduce en reducción o consumo de C3, pero no de C4⁽⁶⁾. La **tabla 1**, ejemplifica este concepto

Tabla 1. Hipocomplementemia en enfermedad glomerular

Vía afectada	Complemento	Enfermedad glomerular
Clásica	C3 y C4 disminuidos	Nefritis lúpica (especialmente clase IV) Crioglobulinemia Endocarditis infecciosa Síndrome antifosfolípido catastrófico GN membrano-proliferativa asociada a complejos inmunes (antes llamada tipo 1)
Alterna	C3 disminuido, C4 normal	GN postinfecciosa principalmente postestreptocócica Glomerulonefritis C3 Nefritis por shunt Síndrome hemolítico urémico atípico GN membrano-proliferativa asociada a la alteración en la regulación de la vía alterna del complemento (antes denominada tipo 2)

GN: glomerulonefritis. Fuente: tomado y adaptado de Floege J. Introduction to glomerular disease, clinical presentations. En: Feehally J, Floege J, editores. Comprehensive clinical nephrology. 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 184-198.; Feehally J. Introduction to glomerular disease: histologic classification and pathogenesis. En: Feehally J, Floege J, editores. Comprehensive clinical nephrology. 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 199-208.

Ecografía renal

Se recomienda realizar el ultrasonido para asegurar la presencia de ambos riñones, descartar anomalías anatómicas y evaluar el tamaño renal. La aparición de riñones pequeños (generalmente <9 cm longitud) o el adelgazamiento cortical (<10 mm) sugieren enfermedad renal crónica avanzada y debe limitarse el esfuerzo por biopsia renal o terapias inmunosupresoras agresivas⁽²⁾.

Biopsia renal

Es el *gold standard* para evaluar la causa de la proteinuria y, es la única forma de diferenciar entre las cuatro causas primarias y confirmar el patrón de las secundarias. Una evaluación completa de la biopsia renal requiere microscopia de luz, tinciones especiales (PAS, tricómico de mason, plata metenamina), microscopia electrónica e inmunofluorescencia indirecta (IF)⁽⁵⁾; cada componente da información diagnóstica importante. Antes de realizarla se deben tener en cuenta las condiciones que contraindican el procedimiento, las cuales se nombran en la **tabla 2**.

Tabla 2. Contraindicaciones de biopsia renal en los adultos

Diagnóstico

Riñones pequeños (<9 cm) indican enfermedad renal crónica irreversible

Riñón nativo solitario

Diátesis hemorrágica no corregida

Hipertensión grave sin control con antihipertensivos

Infección perirrenal o renal activa

Infección en piel sobre el sitio de la biopsia

Paciente que no colabora

Fuente: tomado de Salama, A. Biopsia Renal. Brenner y Rector. El Riñón. Décima Edición. Elsevier. 2018.29, 915-925.

Existen algunas particularidades en las cuales no se realiza biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico, una de las principales es la diabetes mellitus, en la cual, la manifestación inicial es una albuminuria que avanza lentamente en el tiempo hasta progresar a una proteinuria manifiesta, sin embargo, hay pistas que sugieren una etiología no diabética en estos pacientes y, en ese caso, sería indicativo de llevar a biopsia, estas son⁽²⁰⁾:

1. Diabetes mellitus de corta evolución, especialmente menos de cinco años con aparición de proteinuria súbita o de rápida progresión.
2. Comienzo agudo de enfermedad renal.
3. Sedimento urinario activo, incluye presencia de hematuria, acantocitos o cilindros celulares.
4. En diabetes tipo 1, la ausencia de retinopatía o neuropatía. En contraste, la falta de retinopatía en diabetes tipo 2 no excluye la nefropatía diabética, pues hasta el 50 o 60% de los pacientes con nefropatía diabética cursan sin retinopatía.
5. Signos y síntomas de otra enfermedad sistémica.

Etiología

La enfermedad glomerular da lugar a cuatro patrones histológicos de acuerdo con el sitio de afectación en el glomérulo y a la presencia o no de depósitos inmunes y del complemento. Estos patrones son secundarios a la presencia de mu-

taciones, infecciones, exposición a toxinas, autoinmunidad, aterosclerosis, malignidad u otras enfermedades sistémicas como diabetes y amiloidosis; sin embargo, si la causa permanece desconocida luego de un estudio minucioso, se denomina de causa idiopática o primaria. La **tabla 3**, dilucida los patrones y las diferentes etiologías(8,10-14,17-20,27).

Tabla 3. Etiología

Patrones histológicos	Causas
Enfermedad de cambios mínimos	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática o primaria • Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma Hodgkin. - Alergias (polen, insectos, inmunizaciones, hiedra). - AINEs*. - Litio - Micosis fungoide.
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática o primaria • Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> - VIH, hepatitis B o <i>parvovirus</i>. - Nefropatía hipertensiva. - Obesidad. - Ateroembolia. - Heroína. - Bisfosfonatos o anabólicos. - Enfermedad de células falciformes. - Genéticas o familiares. - Disminución de la masa nefronal.
Nefropatía membranosa	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática o primaria <ul style="list-style-type: none"> - ANTIPLAR2 (asociado 80%). • Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> - Nefritis lúpica clase V. - Hepatitis B o C. - Sífilis o malaria. - Tumores sólidos (colon, mama, estómago, pulmón, próstata). - Sarcoidosis. - Otras autoinmunes: artritis reumatoide, Sjögren, cirrosis biliar primaria.
Glomerulonefritis membrano-proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática o primaria

<p>Glomerulonefritis membrano-proliferativa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Secundaria <ul style="list-style-type: none"> » Mediadas por complejos inmunes (gammapatía monoclonal, autoinmunidad e infección): <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis B y C. - Postestreptocócica. - Endocarditis bacteriana. - Malaria, leishmaniasis o lepra. - Lupus, artritis reumatoide o Sjögren. » Mediadas por complemento: <ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones al factor del complemento. - Mutaciones a las proteínas del complemento. » No mediadas por complemento/complejos inmunes: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome hemolítico urémico o microangiopatía trombótica. - POEMS. - Síndrome antifosfolípido. - Nefropatía asociada a trasplante.
<p>Nefropatía por IgA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática o primaria • Secundarias: <ul style="list-style-type: none"> - VIH. - Toxoplasmosis. - Enfermedad celiaca. - Mieloma IgA. - Enfermedad inflamatoria intestinal. - Cirrosis principalmente la alcohólica. - Cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante. - Enfermedad tiroidea.
<p>Otras (sin patrón específico)</p> <p>*AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus. • Amiloidosis (depósitos de cadenas livianas). • Enfermedad inflamatoria propia basada en Sjogren.

Fuente: elaboración propia basado en Stoycheff N, Stevens L, Schmid C, Tighiouart H, Lewis J, Atkins RC, Levey AS. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. Am J Kidney Dis. 2009;54(5):840-9.;

La relativa frecuencia de las diferentes enfermedades glomerulares varía con la edad. La enfermedad de cambios mínimos, aunque es predominante en la infancia, continúa siendo común en adultos de todos los grupos de edad. La glomerulosclerosis focal y segmentaria es la más prevalente en pacientes de raza negra. La nefropatía membranosa es la etiología predominante en el adulto mayor y en los caucásicos (20 a 40%)^(2,10).

Enfermedad de cambios mínimos (ECM): se considera un síndrome nefrótico sensible a esteroides en el que la única anomalía estructural es la inflamación de los podocitos y la fusión de los procesos podocitarios vistos por microscopia electrónica (normal bajo microscopia de luz) (5). Tiene un excelente pronóstico a largo plazo, la mayoría superan la enfermedad sin sufrir lesión renal permanente y responden adecuadamente a la terapia, pero la

recaída es común. En caso de ser resistente a esteroides, sospechar que la etiología es glomeruloesclerosis focal y segmentaria y no ECM. En adultos corresponde del 10 al 20% de las causas. Puede ser clínicamente indistinguible una causa idiopática de una secundaria, entre las causas secundarias se destacan: el linfoma Hodgkin, la atopia y el uso de AINEs (generalmente crónico por semanas a meses)⁽¹¹⁾.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS): este patrón histológico se caracteriza por la ausencia de depósitos inmunes y, al igual que en ECM, existe un defecto de la pared capilar con fusión de los procesos podocitarios en la microscopía electrónica, sin embargo, a diferencia de la ECM existe una cicatrización segmentaria (esclerosis) en algunos glomérulos⁽⁵⁾. Existen cinco variantes histológicas reconocidas: la colapsante, la lesión de punta (variante tip), la parahiliar, la celular y la clásica (o no específica). Representa el 35% de los casos en adultos. Es más común en la raza negra, incluso en los Estados Unidos en la población afroamericana es la causa más común de síndrome nefrótico idiopático⁽¹³⁾. La mitad de los pacientes progresan a enfermedad renal crónica terminal (estadio V) en los siguientes 5 a 10 años luego del inicio de la enfermedad y, se ha reportado hasta 25 a 30% de recurrencia seguido de trasplante renal⁽¹⁾. Entre las causas secundarias, se recalcan la nefropatía asociada a VIH, el parvovirus B19, la heroína, el litio, la obesidad y la disminución de la masa nefronal (riñón único, malformaciones de la vía urinaria). Es relativamente común que a algunos pacientes con SN con biopsia inicial de una ECM y que no tienen la evolución esperada para esta entidad (bien sea porque no responden a esteroides o deterioran rápidamente su función renal), se les repita la biopsia donde se documenta una GEFS; esto puede representar simplemente una muestra insuficiente en la biopsia inicial, que no permitió documentar la lesión desde el principio; otros autores consideran que la GEFS han evolucionado a partir de un patrón inicial de ECM⁽¹²⁾. Existen entonces tres situaciones a considerar en la GEFS⁽¹³⁾:

1. Error de muestra: puede llevar fácilmente a una clasificación errónea. En la GEFS es más común la presencia de hematuria, hipertensión arterial y deterioro de la función renal a diferencia de la ECM.

2. Distinguir entre primaria y secundaria: esto es importante dada las implicaciones terapéuticas, la etiología primaria responde mejor a los agentes inmunosupresores, mientras que la secundaria se trata mejor con modalidades dirigidas a disminuir las presiones intraglomerulares como los inhibidores de la enzima convertida de angiotensina (IECA).

3. Identificar GEFS asociado con glomerulopatía colapsante: es una variante histológica que está asociada generalmente, pero no siempre, a la infección por VIH, la terapia con bisfosfonatos o al lupus eritematoso sistémico. Estos pacientes a menudo tienen insuficiencia renal de rápida progresión y la terapia óptima es incierta.

Nefropatía membranosa (NM): es la causa más común de síndrome nefrótico primario en el adulto de raza caucásica (75% de los casos). El pico de incidencia es entre la cuarta y quinta década de la vida. Está mediada por anticuerpos y se caracteriza por depósitos inmunes de IgG y complemento en el espacio subepitelial, que representa la unión de autoanticuerpos a un antígeno específico identificado como PLAR2 (receptor de fosfolipasa A2 de tipo M), este se encuentra hasta en el 70 a 80% de los casos de NM idiopática y, es específico de la nefropatía membranosa. El antiPLAR2 circulante refleja la actividad inmunológica de la enfermedad y puede ser útil para monitorear el curso clínico, incluida la respuesta al tratamiento⁽⁵⁾.

Como patrón histológico de las causas secundarias, las más frecuentes son nefritis lúpica clase V, hepatitis B, medicamentos entre los que se resaltan los AINEs y el captopril, también está asociada a tumores sólidos (colon, estómago, pulmón, próstata)⁽¹⁵⁾.

La hematuria microscópica se puede presentar hasta en el 40% de los casos, pero los cilindros hemáticos son raros y sugieren un proceso diferente. Los niveles de complemento suelen ser normales.

La resolución espontánea solo es vista en el 30% de los pacientes, a mayor proteinuria menor es la probabilidad de esto. El 25% de los pacientes progresan a insuficiencia renal en un término de 8 a 10 años, las características

asociadas a mayor riesgo son: hipertensión, deterioro de la función renal y proteinuria >8 g/día por más de 3 meses. Luego de la remisión completa, hasta el 25% recae, y si hay remisión parcial, el porcentaje de recaída incrementa al 50%^(1,14).

Glomerulonefritis membrano-proliferativa: patrón de lesión glomerular que puede ser causada por un rango amplio de etiologías. Se caracteriza por los depósitos subendoteliales y mensangiales de complejos inmunes o inmunoglobulina monoclonal, que lleva a hiperplasia y posteriormente a remodelación con engrosamiento de la membrana basal. Previamente era clasificada en tipo I, II y III, actualmente la Mayo Clinic propuso una clasificación basada en dos vías patogénicas: depósito de complejos inmunes o de inmunoglobulina monoclonal y depósito del complemento^(17,18).

Las mediadas por complejos inmunes generalmente son por causas secundarias como infecciones crónicas virales (uno de los principales exponentes es la infección crónica por hepatitis C), bacterianas y parasitarias o enfermedades autoinmunes. La asociada a inmunoglobulina monoclonal puede presentarse en el contexto de mieloma múltiple o linfoma (16,19). En las mediadas por complemento hasta el 80% de los pacientes tiene C3 bajo y esta generalmente es de etiología primaria. Cuando se trata de esta última, cerca del 50% progresan a insuficiencia renal crónica luego de 10 a 15 años desde el comienzo de la enfermedad y, hasta el 25% desarrollan enfermedad recurrente en un riñón trasplantado⁽¹⁾.

Nefropatía por IgA: vale la pena destacar la nefropatía por IgA como un patrón histológico poco común del síndrome nefrótico puesto que es la enfermedad glomerular más prevalente en la población a nivel mundial. Generalmente no es mencionada en las revisiones de literatura, dado que en su mayoría se presenta como un síndrome nefrótico y solo en el 5% de los casos evoluciona como un síndrome nefrótico. Es una glomerulonefritis proliferativa mesangial caracterizada por depósitos de inmunoglobulina A. Siempre debe descartarse causas secundarias como las mencionadas en la **tabla 3**, si no se encuentra asociación con alguna entidad nosológica, entonces solo ahí se considera primaria o idiopática⁽²⁷⁾.

Complicaciones

Desnutrición proteica: la proteinuria marcada lleva a un balance de nitrógeno negativo que termina en la pérdida de masa magra entre el 10 y el 20%. Usualmente es enmascarada por el edema y puede agravarse en el contexto de síntomas gastrointestinales como vómito secundario al edema del tracto gastrointestinal⁽²⁾.

Infecciones: existe riesgo incrementado de infecciones por virus o bacterias, especialmente encapsuladas, explicado por varias situaciones: la piel del paciente con síndrome nefrótico es frágil creando sitios de entrada; el edema puede diluir factores humorales locales; la pérdida urinaria de inmunoglobulinas; la pérdida de zinc y de transferrina en la orina necesarios para la función normal de los linfocitos y la función fagocítica alterada de los neutrófilos. El sitio más común de infecciones es a nivel pulmonar (73%), le sigue el tracto respiratorio superior (12%), el urinario (7%), los tejidos blandos (4%), el tracto gastrointestinal (2%) y el sistema nervioso central (1%). No olvidar que es una de las causas de peritonitis bacteriana espontánea y siempre hay que sospecharla en estos pacientes cuando hay dolor abdominal o fiebre de etiología no aclarada. Entre los patrones histológicos más comunes relacionados con mayores tasas de infección, está la nefropatía membranosa y le sigue GEFS^(2,9,21).

Tromboembolismo: es una de las complicaciones más serias y potencialmente mortales del síndrome nefrótico. La incidencia se ha reportado entre el 20 y el 40%, y el riesgo está incrementado tanto para trombosis arterial como venosa, en esta última, se abarca la trombosis venosa profunda, la trombosis de vena renal (fue la primera trombosis descrita en síndrome nefrótico), el tromboembolismo pulmonar y se ha reportado también la trombosis venosa cerebral. La hipercoagulabilidad del síndrome nefrótico es multifactorial y se debe al incremento en la agregación plaquetaria, la pérdida en la orina de proteínas anticoagulantes como antitrombina III, proteínas C y S, y de los factores de coagulación con bajo peso molecular como IX, XI y XII con el consecuente incremento del factor I, V, VII, VIII y X, secundario al aumento en la síntesis hepática proteica y, las cuales se pierden menos por la orina

dado su mayor peso molecular. A esto se le suman los factores de riesgo ambiental y los adquiridos como: inflamación, medicamentos, catéteres venosos centrales y reposo prolongado.

Los adultos con nefropatía membranosa tienen el mayor riesgo reportado (cerca de 40%), mientras que la incidencia en el resto de histologías está alrededor de 24%. Adicionalmente, el riesgo incrementa a mayor edad, mayor proteinuria y en un curso temprano de la enfermedad, la mayoría de los eventos ocurren dentro de los primeros seis meses después del diagnóstico^(2,9,22).

Lesión renal aguda: es una complicación frecuente, de etiología multifactorial en la población de pacientes con SN; los principales determinantes para desarrollarla son la proteinuria masiva, la hipoalbuminemia grave, la hipovolemia desapercibida, la trombosis de venas renales, las infecciones, el excesivo uso de diuréticos, el uso de medicamentos nefrotóxicos (ej. AINEs) o la exposición a medios de contraste; en pacientes con ECM se reporta hasta en el 25 a 35% secundario a necrosis tubular aguda debido a la isquemia transitoria por hipovolemia relativa; también se puede presentar frecuentemente en la GEFS, la variante colapsante y en cualquier tipo de patrón histológico del SN⁽²⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento específico va dirigido a cada etiología específica. A continuación, se discutirán las medidas generales, incluyendo el uso debatible de la anticoagulación.

Edema: el edema y la ascitis son producto de la retención de sodio, por lo que la gran mayoría de pacientes deben ser tratados con restricción en la dieta de sodio a 2 g/día y el uso de diuréticos, reduciendo lentamente el edema con el objetivo de evitar la hipovolemia aguda. La mayoría responden bien a los diuréticos de asa, aunque la natriuresis en el contexto de síndrome nefrótico es menor que en sujetos normales debido a la alta unión a proteínas (sobre todo de la furosemida), por lo cual, la entrega eficaz al riñón está reducida; por este motivo la dosis efectiva

debe ser mayor. Los pacientes que no responden adecuadamente pueden requerir la adición de un diurético tiazídico para bloquear la reabsorción de sodio en otros sitios en la nefrona. Se deben considerar también algunos puntos de la farmacocinética:

- La furosemida vía oral es absorbida en promedio el 50%, lo que significa que al convertir de dosis venosa a oral debe ser doblada y en sentido contrario, el paso de oral a venoso para ser dosis equivalentes se reduce al 50%.
- La vida media de furosemida en personas sanas es de 1,5 horas e incrementa de 2,5 a 3 horas en situaciones como la falla hepática, renal o cardíaca. Si un diurético de asa se administra una o dos veces al día, habrá un período de tiempo considerable en el intervalo de dosificación durante el cual no hay diurético en el sitio de acción. Durante este tiempo que sigue al efecto diurético, la nefrona está preparada para reabsorber ávidamente el sodio, de modo que se retiene la gran mayoría del sodio ingerido durante este tiempo, un fenómeno llamado rebote de la retención de sodio, por lo que es importante permitir una administración fraccionada⁽²³⁾.

Proteinuria: se deben guiar los esfuerzos a reducir la presión intraglomerular. Esto disminuye la excreción de proteínas y la velocidad de progresión de la enfermedad. Se logra mediante la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de receptores de angiotensina (ARAII). Los efectos adversos de estos medicamentos incluyen: disminución aguda en la tasa de filtración glomerular e hiperkalemia; la creatinina sérica y los niveles de potasio deben medirse durante el inicio y la titulación de estos fármacos⁽²⁴⁾. Cuando el paciente presenta AKI deben ser evitados.

Hiperlipidemia: debido a que la regulación al alza de la HMG-CoA reductasa contribuye en parte a la hipercolesterolemia en el síndrome nefrótico, las estatinas son generalmente efectivas para atenuar la hipercolesterolemia en estos pacientes. Sin embargo, debe evitarse el uso de rosuvastatina en pacientes con enfermedad renal, ya que puede intensificar la proteinuria y alterar la función renal⁽⁶⁾.

Anticoagulación: no se recomienda de forma rutinaria la anticoagulación profiláctica en pacientes que no tengan otra razón diferente al síndrome nefrótico como fibrilación auricular, tromboembolismo venoso o renal, etc.; sin embargo, por recomendación de expertos, se sugiere su uso profiláctico en pacientes con nefropatía membranosa con albúmina sérica <2,5 g/dL o proteinuria >8 g y, riesgo bajo a moderado de sangrado. Existen calculadoras de riesgo de sangrado como *ATRIA risk score* o *HAS-BLED*. En pacientes con riesgo alto de sangrado y nefropatía membranosa, la anticoagulación está contraindicada. Comparado con los otros patrones histológicos, la NM parece ser un factor de riesgo independiente para tromboembolismo venoso luego del ajuste de factores

confusionales como sexo y grado de proteinuria. Los mecanismos de base aún no están claros²⁴.

Vacunación: las infecciones por encapsulados están incrementadas por mecanismos fisiopatológicos ya expuestos. Todos los pacientes deben recibir vacunación antineumocócica con vacuna conjugada heptavalente y la vacuna de polisacáridos 23 valente, así mismo, la vacunación anual contra Influenza. Está contraindicada la vacunación con vacunas vivas (sarampión, paperas, rubéola, varicela, rotavirus, fiebre amarilla) y debe aplazarse hasta que los agentes inmunosupresores hayan sido suspendidos por lo menos 1 a 3 meses²⁵.

Referencias bibliográficas

1. López J. Nephrotic syndrome. En: Lerma E, Saprks M, editores. *Nephrology secrets*. 4a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2018. p. 105-109.
2. Floege J. Introduction to glomerular disease, clinical presentations. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology*. 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 184-198.
3. Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int*. 2002;62(4):1379-84.
4. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(3):536-45.
5. Feehally J. Introduction to glomerular disease: histologic classification and pathogenesis. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology*. 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 199-208.
6. Nosratola D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016;90(1):41-52.
7. Strauss MB, Welt LG. *Diseases of the kidney*. 2a. ed. Boston, MA: Little Brown; 1963.
8. Stoycheff N, Stevens L, Schmid C, Tighiouart H, Lewis J, Atkins RC, Levey AS. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(5):840-9.
9. Liebeskind D. Nephrotic syndrome. En: Biller J, Ferro J, editors. *Handbook of clinical neurology, neurologic aspects of systemic disease*. Ámsterdam: Elsevier; 2014. p. 405-415.

10. Glasscock R. An update on glomerular disease in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(3):579-91.
11. Cara-Fuentes G, Garin E, Johnson R, Floege J. Minimal change disease. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology.* 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. P. 209-218.
12. Appel G. Primary and secondary (non-genetic) causes of focal and segmental glomerulosclerosis. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology.* 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 219-231.
13. Hladunewich MA, Avila-Casada C. Focal segmental glomerulosclerosis. En: Gilbert SJ, Weiner DE, editores. *National Kidney Foundation. Primer on kidney diseases.* 6a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2014.
14. Salant D, Cattran D. Membranous nephropaty. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology.* 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 240-253.
15. Beck LH. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):635-44.
16. Sethi S, De Vriese A, Fervenza F. Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemic glomerulonephritis. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology.* 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 254-262.
17. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1119-31.
18. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011;31(4):341-8.
19. Long J, Rutledge S, Sise M. Autoimmune Kidney Diseases Associated with Chronic Viral Infections. *Rheum Dis Clin N Am.* 2018;44(4):675-98.
20. Tang S, Sharma K. Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of diabetic kidney disease. En: Feehally J, Floege J, editores. *Comprehensive clinical nephrology.* 6a. edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 357-375.
21. Li J, Zhang Q, Su B. Clinical characteristics and risk factors of severe infections in hospitalized adult patients with primary nephrotic syndrome. *J Int Med Res.* 2017;45(6):2139-45.
22. Kerlin B, Ayoob R, Smoyes W. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):513-20.
23. Craig D. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol.* 2011;31(6):483-94.
24. Beck L, Bomback A, Choi M, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):403-441.
25. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):156-62.

26. Lewis JB, Neilson E. Glomerular diseases. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison's principles of internal medicine. 20a. ed. Nueva York: McGraw-Hill.
27. Feehally J. Immunoglobulin a nephropathy and IgA vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura). En: Feehally J, Floege J, editores. Comprehensive clinical nephrology. 6a. ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 270-280.
28. Salama, A. Biopsia Renal. Brenner y Rector. El Riñon. Décima Edición. Elsevier. 2018.29, 915-925.

Infecciones no necrosantes de los tejidos blandos: abordaje basado en casos clínicos

Jaime Alberto Gómez Rosero

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Juan Sebastián Peinado Acevedo

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB) son un conjunto de enfermedades que tienen en común la invasión bacteriana de la piel, el tejido celular subcutáneo o el músculo. Las IPTB tienen un espectro amplio de presentación clínica según su localización anatómica, etiología y gravedad; pueden ir desde infecciones leves como el impétigo (solo compromete la epidermis) hasta cuadros graves como la fascitis necrosante. Las IPTB son uno de los principales motivos de consulta a los que se ve enfrentado el médico general, por lo que es fundamental realizar un abordaje estructurado, llegar al diagnóstico correcto y dar manejo adecuado y oportuno a estos pacientes. Entre el 2000 y el 2004, los ingresos hospitalarios por IPTB crecieron 27%, un aumento notable que fue atribuido principalmente a la aparición del clon USA300 de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA, por sus siglas en inglés)⁽¹⁾.

Se han propuesto múltiples clasificaciones, según:

- El tiempo de evolución: agudo, subagudo o crónico.
- La gravedad: necrosantes y no necrosantes; complicadas y no complicadas.
- La profundidad afectada: superficiales y profundas.

- La etiología: virus, bacterias, parásitos, micobacterias y otros.
- La susceptibilidad al drenaje: purulentas y no purulentas.

La guía del 2014 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) recomienda usar la clasificación de purulentas y no purulentas debido a que orienta sobre la susceptibilidad al drenaje y tiene repercusión terapéutica.

En esta revisión abordaremos mediante casos clínicos, el enfoque diagnóstico y terapéutico de las infecciones de tejidos blandos no necrosantes, ya que esto es lo más común a lo que se verán enfrentados los médicos de atención primaria.

Caso clínico 1

Paciente de 55 años, sin antecedentes relevantes. Consultó por la aparición de múltiples pápulas desde hace una semana alrededor de las fosas nasales, posteriormente evolucionan a vesículas y pústulas pequeñas que se rompen y generan lesión costrosa y eritema perilesional (**ver figura 1**).

Figura 1. Lesión consistente con impétigo no ampolloso



Se evidencia costra mielicérica en fosa nasal (flecha) y eritema perilesional

Fuente: adaptado de Karl T. Clebak, Michael A. Malone. Skin Infections Primary Care. Clinics in Office Practice, 2018-09-01, Volumen 45, Número 3, Páginas 433-54 (2).

El diagnóstico es un impétigo no ampolloso, del cual surgen varias preguntas que se responderán a continuación: ¿cuál es la diferencia entre impétigo no ampolloso, ampolloso y ectima?, ¿qué tan frecuente es en la población adulta? y ¿cuál debe ser el manejo?

Respuesta

El impétigo es una infección bacteriana superficial contagiosa que se observa con mayor frecuencia en niños. Puede clasificarse como impétigo primario (invasión bacteriana directa de la piel previamente normal) o impétigo secundario más conocido como impetiginización (infección en piel ya lesionada, ej. por traumatismos menores o picaduras de insectos). El impétigo se observa con mayor frecuencia en niños de 2 a 5 años, aunque los adultos también pueden verse afectados. La infección generalmente ocurre en climas cálidos y húmedos y se propaga fácilmente por contacto. Los factores de riesgo incluyen la pobreza, el hacinamiento, la falta de higiene y la escabiosis^(3,4,5).

El impétigo no ampolloso es la forma más común de impétigo. Las lesiones tienen un curso de aproximadamente una semana que comienzan como pápulas que progresan a vesículas con eritema perilesional, posteriormente se convierten en pústulas que se agrandan y se rompen para formar costras gruesas y adherentes con un aspecto amarillo-dorado característico; generalmente las lesiones suelen afectar la cara y las extremidades. Lo más común es que su compromiso sea localizado, pero también pueden desarrollarse lesiones múltiples. Por su parte, el impétigo ampolloso es una forma de impétigo causado por cepas de *S. aureus* que producen toxina exfoliativa A, la cual provoca la pérdida de la adhesión celular en la epidermis superficial al atacar la proteína desmogleína 1 (la misma proteína atacada en el pénfigo). Afecta principalmente a niños pequeños y, su característica principal es la formación de ampollas flácidas con un líquido amarillo claro que luego se vuelve más oscuro y turbio; por último, se rompen para formar una costra marrón. Por lo general, hay menos lesiones que en el impétigo no ampolloso y el tronco es la principal localización. El impétigo ampolloso en un adulto siempre debe incitar a la búsqueda de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁽⁶⁾. Finalmente, el ectima es una forma ulcerativa de impétigo en el que las lesiones se extienden hasta la dermis. Consiste en úlceras perforadas cubiertas con costra amarilla rodeadas por márgenes violáceos elevados.

Tanto el impétigo ampolloso como el no ampolloso pueden tratarse con terapia tópica u oral. La terapia tópica se utiliza en los pacientes con afectación cutánea limitada, mientras que la terapia oral se recomienda en los pacientes con lesiones numerosas. A diferencia del impétigo, el ectima siempre debe tratarse con terapia oral. En entornos hospitalarios, los pacientes se deben aislar hasta 24 horas después del inicio del antibiótico. En cuanto a la terapia tópica tenemos tres opciones que son la mupirocina, la retapamulina y el ácido fusídico, los cuales se deben aplicar cada 8 a 12 horas por 5 días^(3,4,5).

Caso clínico 2

Paciente de 62 años, consulta por cuadro clínico que inició hace tres días con cefalea leve, malestar general y fiebre

subjetiva, posteriormente apareció eritema y edema en cara, niega otros síntomas y automedicación (ver figura 2A).

Caso clínico 3

Paciente de 44 años, obeso, consulta por dolor y aparición de edema y eritema en la pared abdominal, la cual inició como una pápula pequeña que evolucionó hasta una lesión fluctuante con eritema asociado (ver figura 2B).

Caso clínico 4

Paciente de 33 años, consulta por lesiones en piel que iniciaron a las 24 horas de haber estado inmerso en piscina y en jacuzzi (ver figura 2C).

Debido al cuadro clínico de los pacientes mencionado previamente amerita revisar los siguientes temas: foliculitis, forunculosis, carbunco, absceso, celulitis y erisipela.

Fuente: adaptado de Karl T. Clebak, Michael A. Malone. Skin Infections Primary Care. Clinics in Office Practice, 2018-09-01, Volumen 45, Número 3, Páginas 433-454).

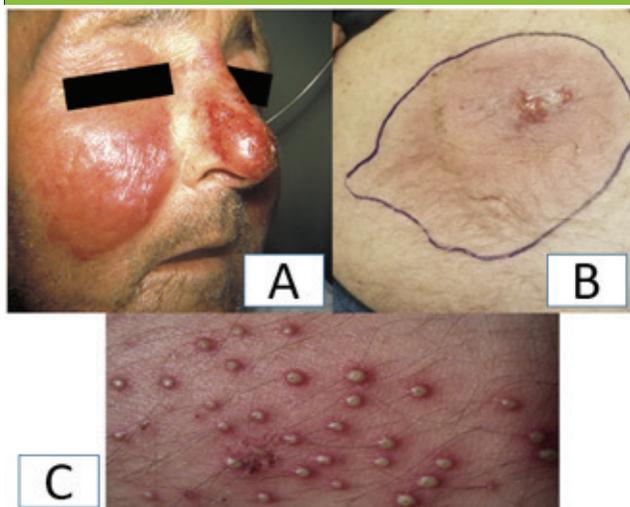
Respuesta

La celulitis y la erisipela se manifiestan como áreas de eritema, edema y calor en la piel; se producen por la pérdida de la barrera protectora de la piel. La discusión sobre el término erisipela se resume en tres teorías diferentes: La primera, afirma que la erisipela está limitada a la dermis superior incluyendo los linfáticos superficiales, al examen físico tiene bordes claramente definidos, nunca es purulenta y, su instauración es aguda con más manifestaciones sistémicas; mientras que la celulitis es más profunda (comprometiendo la dermis profunda y la hipodermis), los bordes son difusos, puede ser purulenta o no purulenta, y su curso es más larvado; la segunda, se refiere a la erisipela únicamente cuando el compromiso es en la cara; y la tercer teoría, difundida especialmente en países europeos, usa los términos celulitis y erisipela sin distinción (sinónimos)(7).

La celulitis y la erisipela afectan principalmente los miembros inferiores y son casi siempre son unilaterales; cuando el compromiso es bilateral se deben sospechar diagnósticos alternativos. Además de las manifestaciones típicas, en la celulitis se pueden observar vesículas, ampollas, equimosis, petequias o incluso hemorragia cutánea cuando existe inflamación severa. Al examen físico se deben buscar posibles puertas de entrada para la infección como fisuras, maceraciones o dermatitis, principalmente a nivel interdigital. De igual forma, no está recomendado realizar de forma rutinaria ultrasonido doppler para descartar trombosis venosa como diagnóstico alternativo o coexistente, esta ayuda diagnóstica debe reservarse para casos en los que se sospeche con fuerza este diagnóstico o no exista mejoría a las 48 a 72 horas con el tratamiento instaurado(7).

El absceso cutáneo es una acumulación de pus dentro de la dermis o espacio subcutáneo. Se manifiesta como un nódulo eritematoso, doloroso, fluctuante y ocasionalmente se puede evidenciar drenaje espontáneo de material purulento. El absceso se puede presentar con o sin celulitis circundante. Los síntomas sistémicos son inusuales.

Figura 2. Pacientes con infecciones de tejidos blandos no necrosantes.



A Erisipela

B Absceso con celulitis circundante

C Foliculitis en pierna

La infección bacteriana es la causa más común de foliculitis infecciosa. Las causas frecuentes de foliculitis bacteriana incluyen *S. aureus* y bacterias Gram negativas. La foliculitis por *S. aureus* (impétigo de Bockhart) tanto sensible como resistente a meticilina es la causa más común de la foliculitis bacteriana. *Pseudomonas aeruginosa* es el agente etiológico de la foliculitis de las bañeras, infección que está asociada a niveles inadecuados de cloro en jacuzzis o piscinas. También se podría adquirir al bañarse con esponjas o toallas contaminadas. Otros Gram negativos que pueden causar foliculitis son *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, y *Proteus spp.* Estas bacterias comúnmente se asocian con el uso de antibióticos orales por largo tiempo (ej. tetraciclinas para el acné vulgar). Los factores de riesgo para foliculitis bacteriana son: ser portador de *S. aureus*, oclusión de folículos pilosos, hiperhidrosis, lesiones por rascado, aplicación prolongada de esteroides tópicos, antibioterapia oral prolongada, afeitado contra la dirección del crecimiento del vello, exposición a jacuzzis o piscinas climatizadas y sexo masculino^(8,9).

Tratamiento de las infecciones de tejidos blandos

Dos conductas comunes a todas las afecciones infecciosas de piel y tejidos blandos son la elevación del área afectada (facilita el drenaje del edema) y el manejo de las condiciones subyacentes que predisponen a desarrollar celulitis (ej. tiñas, linfedema o insuficiencia venosa crónica).

El tratamiento antibiótico va a depender del tipo de presentación clínica: pacientes con infección no purulenta (celulitis o erisipela en ausencia de absceso o drenaje purulento) y pacientes con infección purulenta^(7,10,11).

Infección no purulenta

Celulitis: los pacientes con celulitis no purulenta deben ser manejados empíricamente para contra *Streptococcus* beta-hemolíticos y *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA). Las opciones comunes son cefazolina para terapia intravenosa y cefalexina o dicloxacilina para terapia oral. El enfoque de la terapia antimicrobiana empírica debe modifi-

carse según el contexto de patógenos conocidos, condiciones subyacentes (como diabetes) y circunstancias especiales (como mordeduras de animales y exposición al agua). Cuatro preguntas claves que nos debemos hacer siempre son: ¿debo cubrir MRSA?, ¿debo dar manejo parenteral?, ¿cuánto tiempo dar el manejo antibiótico? y ¿cuándo considerar fracaso terapéutico y qué hacer?

¿Cuándo cubrir MRSA?

Cuando cumpla al menos uno de los siguientes:

- Dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia, leucocitosis o leucopenia) e hipotensión.
- Episodio previo de infección o colonización por MRSA.
- Falta de respuesta clínica con antibióticos que no cubren MRSA.
- Presencia de factores de riesgo para infección por MRSA: Hospitalización reciente, residencia en hogar geriátrico, hemodiálisis, Infección por VIH
- Proximidad de la lesión a un dispositivo médico permanente (ej. prótesis articular o injerto vascular).

¿Cuándo usar terapia parenteral?

Cuando cumpla al menos uno de los siguientes:

- Sepsis.
- Rápida progresión del eritema.
- Progresión de los hallazgos clínicos después de 48 horas de tratamiento antibiótico oral.
- Intolerancia a la vía oral.
- Proximidad de la lesión a un dispositivo médico permanente.

- Inmunosuprimidos (neutropenia, trasplantados, infección avanzada por VIH, entre otros).

Punto de buena práctica: una vez que haya signos de mejoría clínica sin evidencia de toxicidad sistémica, se puede cambiar al tratamiento con antibióticos orales.

¿Cuánto tiempo dar el manejo antibiótico?

La duración de la terapia debe ser individualizada dependiendo de la respuesta clínica. En general, cinco días de tratamiento son apropiados para pacientes con celulitis no complicada, en los cuales hay mejoría de los signos inflamatorios. La extensión de la duración (7 a 10 días en total) puede estar justificada en el contexto de una infección grave, una respuesta lenta a la terapia o en los pacientes inmunocomprometidos⁽¹⁰⁾.

¿Cuándo considerar fracaso terapéutico y qué hacer?

Los pacientes con celulitis suelen tener una mejoría sintomática dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio de la terapia antimicrobiana, aunque la mejoría visible de las manifestaciones clínicas en casos más graves puede tardar hasta 72 horas. La persistencia de eritema o síntomas sistémicos después de este período de tiempo debe incitar a considerar patógenos resistentes, focos no controlados (ej. absceso) y diagnósticos alternativos. En tales casos, se deben considerar estudios adicionales como cultivos y evaluación por imagen, de igual modo, se debe ampliar el cubrimiento antibiótico. La subdosificación de antibióticos en pacientes obesos (particularmente aquellos con obesidad mórbida y linfedema) puede resultar en tasas más altas de fracaso del tratamiento y, deben revisarse las dosis antes de hacer cambios terapéuticos o cultivos innecesarios. Hay que aclarar que se puede observar una profundización del eritema después del inicio del tratamiento antimicrobiano y no debe confundirse con fracaso terapéutico, ya que esto se explica por la destrucción de patógenos que liberan enzimas y aumentan la inflamación local. Finalmente,

en pacientes que no responden al manejo, que persisten con signos de toxicidad sistémica, que tengan crepitación, dolor o edema desproporcionado para el eritema, ampollas hemorrágicas o equimosis, **siempre se debe considerar infección necrosante**; escalas como el SEWS, el LRINEC, ayudas diagnósticas como el lactato (alto valor predictivo negativo) y las imágenes pueden ser de utilidad⁽¹⁰⁾.

Erisipela

Se deben tener las mismas consideraciones que para celulitis, la clave es que siempre se debe cubrir contra *Streptococcus beta-hemolíticos*. La cefazolina tiene actividad contra *Streptococcus* y *MSSA*, que es útil en entornos donde la erisipela no se puede distinguir de manera confiable de la celulitis. Los pacientes con infección leve o aquellos que han mejorado después del tratamiento inicial con antibióticos parenterales pueden ser tratados con penicilina oral o amoxicilina. En el contexto de alergia a betalactámicos, se puede usar clindamicina o linezolid; la evidencia sobre el uso de trimetoprim-sulfametoxazol es escasa y se debe evitar su uso en el escenario de infecciones graves⁽¹⁰⁾.

Infección purulenta

Una infección que involucre purulencia (ya sea que el proceso comience como un absceso [con celulitis secundaria] o como celulitis [con purulencia secundaria]) es potencialmente atribuible a *S. aureus*, y esto debe reflejarse en la elección de la terapia antimicrobiana empírica. Los pacientes con infección purulenta los podemos dividir en dos:

Absceso drenable: los pacientes con absceso drenable deben someterse a incisión y drenaje. Las personas con riesgo de endocarditis justifican la profilaxis con antibiótico oral una hora antes del procedimiento. Teniendo en cuenta lo anterior, dos preguntas son claves en el abordaje del paciente con lesión purulenta: ¿Qué pacientes requieren profilaxis antibiótica antes de drenaje de absceso? y ¿Qué pacientes requieren manejo antibiótico a la par con el drenaje?⁽¹⁰⁾.

¿Qué pacientes requieren profilaxis antibiótica antes de drenaje de absceso?

- Válvulas cardíacas protésicas.
- Material protésico utilizado para la reparación de válvulas cardíacas.
- Una historia previa de endocarditis infecciosa.
- Cardiopatía congénita cianótica no reparada.
- Enfermedad cardíaca congénita reparada con derivaciones residuales o regurgitación valvular.
- Reparación de defectos cardíacos congénitos en los primeros seis meses después del procedimiento.
- Regurgitación valvular debido a una válvula estructuralmente anormal en un corazón trasplantado.

¿Qué pacientes requieren manejo antibiótico a la par con el drenaje?

- Absceso simple >2 cm.
- Lesiones múltiples.
- Celulitis circundante extensa.
- Inmunosupresión asociada u otras comorbilidades.
- Sepsis.
- Respuesta clínica inadecuada con solo el drenaje.
- Presencia de un dispositivo médico permanente.

La guía IDSA 2014 recomienda antibióticos cuando los abscesos son >5 cm, sin embargo, estudios recientes han evidenciado que los pacientes con lesión purulenta entre 2 y 5

cm manejados a la par con el drenaje y antibióticos sistémicos tienen tasas menores de fracaso terapéutico y de recurrencia de los abscesos, por lo que actualmente la recomendación se ajustó a 2 cm como se indicó previamente.

Las opciones de antibióticos incluyen: clindamicina, TMP-SMX o doxiciclina. La eficacia de clindamicina, TMP-SMX y doxiciclina son similares, sin embargo, hay autores que prefieren TMP-SMX o doxiciclina ya que la clindamicina tiene un mayor riesgo de efectos adversos, principalmente diarrea. Linezolid es una alternativa que tiene buena eficacia, pero por costos y efectos adversos no es de primera elección. En los pacientes con riesgo de endocarditis se prefiere cubrir contra *Streptococcus spp*; debido a esto, si se usa doxiciclina se debe agregar amoxicilina.

Las opciones de terapia parenteral empírica para MRSA incluyen vancomicina, daptomicina, ceftarolina y linezolid.

Celulitis purulenta no drenable: los pacientes con celulitis asociada a absceso no drenable deben tratarse con terapia antibiótica de igual forma. Una imagen de seguimiento (casi siempre ecografía de tejidos blandos) puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento.

¿Qué hacer frente a una celulitis recurrente?

La celulitis recurrente es común. Entre el 22 y el 49% de los pacientes tiene reportado un episodio previo. Las recurrencias se producen en el 14% a un año y el 45% a tres años, generalmente en el mismo lugar. Recordar siempre las condiciones subyacentes que predisponen a la celulitis recurrente (linfedema, insuficiencia venosa, obesidad, inmunosupresión, fisuras cutáneas, tiña). Por esta razón, siempre se deben intervenir estos factores predisponentes antes de avanzar en medidas adicionales para evitar la recurrencia(7).

La descolonización de *S. aureus* no se recomienda para evitar el primer episodio de infección de tejidos blandos, sin embargo, en paciente con infección recurrente se recomienda tratamiento con cinco días de mupirocina intranasal

cada 12 horas y baños con clorexidina. El tratamiento con antibióticos profilácticos se justifica para los pacientes con 3 o 4 episodios de celulitis por año.

La terapia de supresión puede continuarse durante varios meses con evaluaciones de intervalos de eficacia y tolerancia. Se debe considerar los antibióticos profilácticos en pacientes con 3 o 4 episodios de celulitis por año a pesar de los intentos de tratar y controlar las condiciones predisponentes, se debe continuar con el manejo profiláctico establecido mientras persistan los factores predisponentes⁽¹¹⁾. Las opciones de antibióticos para terapia supresora incluyen:

Pacientes con infección estreptocócica betahemolítica conocida o presunta:

- Penicilina V (250 a 500 mg por vía oral dos veces al día).
- Eritromicina (250 mg por vía oral dos veces al día).
- Inyecciones intramusculares de penicilina benzatina (1'200.000 UI para pacientes >27 kg y 600.000 UI para pacientes <27 kg) cada 2 a 4 semanas.

Pacientes con infección estafilocócica conocida o presumida:

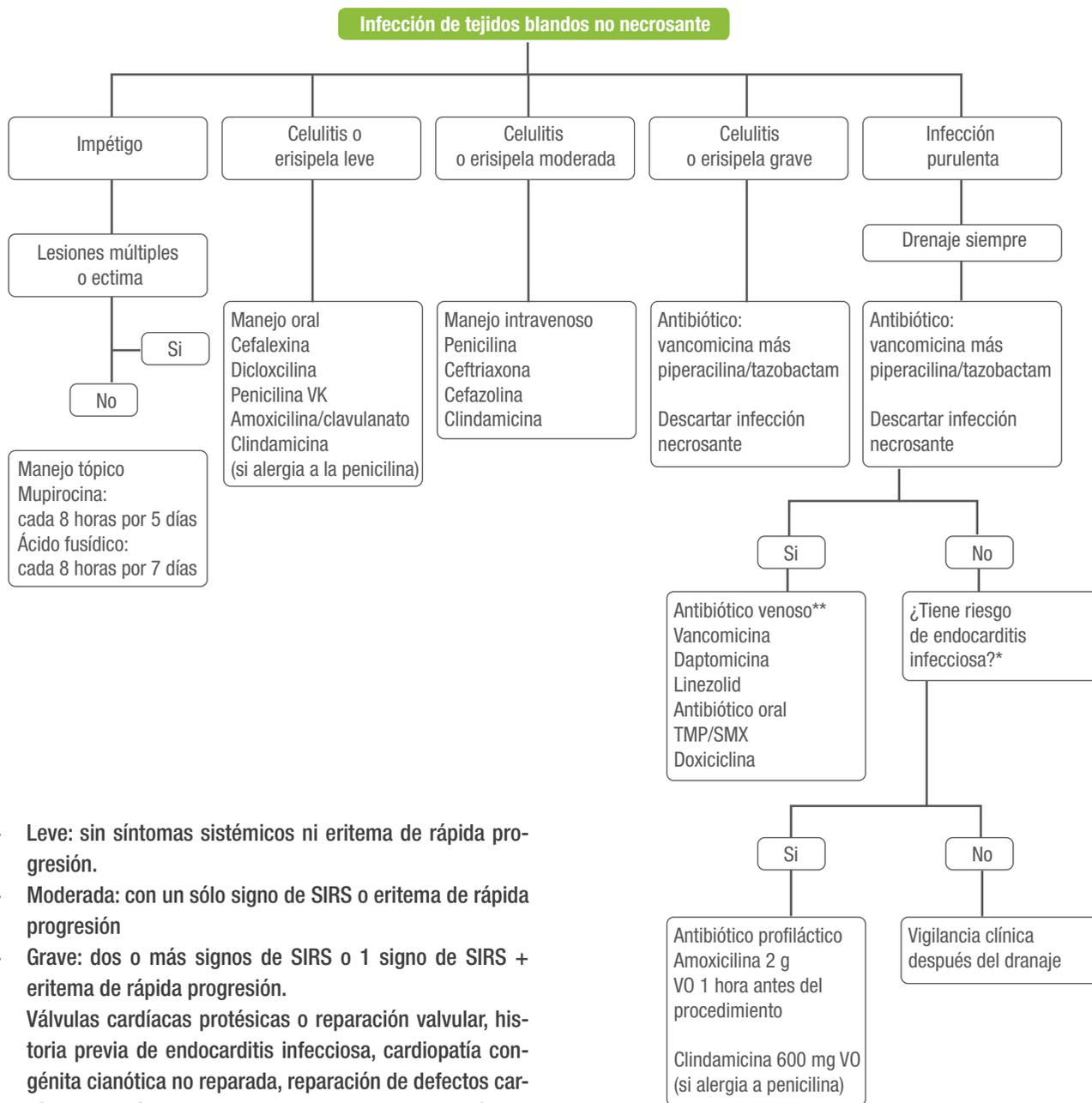
- Clindamicina (150 mg por vía oral una vez al día).
- Trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de doble concentración por vía oral dos veces al día).

¿Qué hacer frente a un absceso recurrente?

Un absceso recurrente en un sitio de infección previa debe incitar a la consideración de causas adicionales como quistes pilonidales, hidradenitis supurativa o presencia de material extraño. La exploración quirúrgica y el desbridamiento pueden estar justificados y, los antibióticos supresores pueden ser razonables si no se encuentra una colección drenable o una condición subyacente tratable⁽¹⁰⁾.

En la **figura 3**, se aprecia el resumen de los tratamientos según la etiología sospechada.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de infecciones de tejidos blandos no necrosantes



+ **Leve:** sin síntomas sistémicos ni eritema de rápida progresión.

+ **Moderada:** con un sólo signo de SIRS o eritema de rápida progresión

+ **Grave:** dos o más signos de SIRS o 1 signo de SIRS + eritema de rápida progresión.

* **Válvulas cardíacas protésicas o reparación valvular,** historia previa de endocarditis infecciosa, cardiopatía congénita cianótica no reparada, reparación de defectos cardíacos congénitos en los primeros 6 meses después del procedimiento, regurgitación de la válvula debido a una válvula estructuralmente anormal en un corazón trasplantado.

** **Rápida progresión del eritema, intolerancia a la vía oral, SIRS, cercano a un dispositivo médico permanente** (articulación protésica, injerto vascular, etc).

Fuente: adaptado de Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review. JAMA. 2016;316(3):325-37.

Referencias bibliográficas

1. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(8):501-13.
2. Clebak KT, Malone MA. Skin infections. *Prim Care Clin Office Pract.* 2018;45(3):433-54.
3. Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong SY, Carapetis JR. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136789.
4. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):960-7.
5. Donovan B, Rohrsheim R, Bassett I, Mulhall BP. Bullous impetigo in homosexual men—a risk marker for HIV-1 infection? *Genitourin Med.* 1992;68(3):159-61.
6. Hewitt WD, Farrar WE. Bacteremia and ecthyma caused by *Streptococcus pyogenes* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci* 1988;295(1):52-4.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
8. Yu Y, Cheng AS, Wang L, Dunne WM, Bayliss SJ. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):596-600.
9. Neubert U, Jansen T, Plewig G. Bacteriologic and immunologic aspects of gram-negative folliculitis: a study of 46 patients. *Int J Dermatol.* 1999;38(4):270-4.
10. Spelman MD, Baddour LM. Cellulitis and skin abscess in adults: treatment [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 26]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2Ys3nTI>
11. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review. *JAMA.* 2016;316(3):325-37.

Organomegalias

Juan José Hurtado Guerra

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La esplenomegalia y la hepatomegalia son hallazgos comunes en la práctica clínica. Generalmente no causan manifestaciones clínicas por sí mismas y, el cuadro clínico está dominado por la patología subyacente que está causando la hepatomegalia o la esplenomegalia. Son múltiples las patologías que pueden causarlos, desde entidades benignas hasta malignas con pobre pronóstico. En ocasiones no se puede establecer el diagnóstico etiológico definitivo. Se pretende dar las bases para establecer el enfoque diagnóstico racional a cada uno de los hallazgos clínicos, el cual iniciará con una historia clínica adecuada y un examen físico completo.

Esplenomegalia

Definición: es un aumento del tamaño del bazo. El *gold standard* para el diagnóstico es su peso, el cual en condiciones normales es de 50 a 250 g⁽¹⁾. Se han usado varias definiciones de esplenomegalia que dependen del método diagnóstico utilizado, el sexo e incluso de la textura del paciente.

El hallazgo por examen físico de bazo palpable no siempre es indicativo de esplenomegalia, ya que hasta el 16% de los casos tienen un tamaño normal a la evaluación radiológica⁽²⁾.

En ecografía, la longitud <12 a 13 cm y el espesor <5 cm se establecieron como valores normales, basados en estudios donde el 95% de las personas sanas tuvieron valores por debajo de este punto de corte. Sin embargo, en un estudio reciente que incluyó 1.230 voluntarios sanos, se reportó que el 26% de los hombres y el 6% de las mujeres tenía un bazo por encima de 12 cm de longitud. En este estudio, si se utilizaran puntos de corte de 13 y 14 cm, se encontraría esplenomegalia en el 2 y el 0% de las mujeres y en el 9 y el 2% de los hombres, respectivamente⁽³⁾. Estos hallazgos plantean que se debería de considerar puntos de corte más altos especialmente en los hombres.

En la evaluación por TAC o PET/CT, se considera esplenomegalia con valores superiores a 10 cm de longitud, alcanzando sensibilidad, especificidad y precisión del 81, 90 y 88%, respectivamente⁽⁴⁾.

Lo más común es que la esplenomegalia se deba a un agrandamiento difuso del bazo, sin embargo, estos métodos de imagen pueden identificar la presencia de lesiones focales (únicas o múltiples). En general, los hallazgos por imagen no ayudan a proporcionar un diagnóstico etiológico específico de la esplenomegalia (basados en la ecogenicidad del bazo). El hallazgo de esplenomegalia masiva, definido como longitud >18 cm por imagen, que se palpe 15 cm por debajo del reborde costal izquierdo, que esté a nivel del ombligo

o por debajo de este, o que cruce la línea media, puede ser un hallazgo útil, ya que sus causas son más limitadas (principalmente por trastornos hematológicos e infecciones). Otros hallazgos útiles son la presencia de hallazgos sugestivos de hipertensión portal, la presencia de lesiones focales, compromiso de múltiples órganos y linfadenopatías, estas últimas sugiriendo la presencia de linfoma. La presencia de lesiones focales pueden ser secundarias a patologías malignas (linfomas, metástasis), infecciosas (abscesos, tuberculosis, histoplasmosis), vasculares (hematoma, angioma), granulomatosas (sarcoidosis) o quistes⁽¹⁾.

Fisiopatología y etiología: entre los mecanismos fisiopatológicos para la generación de esplenomegalia están⁽⁵⁾:

- Proliferación policlonal de linfocitos en respuesta a un grupo específico de antígenos.
- Proliferación monoclonal de linfocitos secundario a una transformación maligna de los mismos.
- Alteración del flujo sanguíneo venoso, como en trombosis de la vena esplénica o porta, o hipertensión portal de otro origen (ej. cirrótico).
- Infiltración por células no linfoides (ej. neutrófilos), pre-

sencia de granulomas o diseminación metastásica de cáncer primario de otra localización.

- Hematopoyesis extramedular.
- Exceso de macrófagos reactivos a hemólisis, agentes infecciosos o patologías inflamatorias.
- Sobrecarga metabólica de los macrófagos del bazo.

Así como son múltiples los mecanismos para que se produzca esplenomegalia, son múltiples sus etiologías; desde patologías benignas (enfermedades inflamatorias o infecciosas [agudas o crónicas]) hasta patologías malignas (principalmente hematológicas y carcinomas metastásicos), es decir, la mayoría de las causas son secundarias, y no a una patología primaria del bazo. Las causas varían según la región geográfica y la población en estudio.

Entre las causas más comunes en adultos está la hipertensión portal (de origen cirrótica y no cirrótico) y las patologías hematológicas; especialmente linfomas, leucemia linfocítica crónica (LLC), y trastornos mieloproliferativos crónicos (principalmente leucemia mieloide crónica, LMC y mielofibrosis). Se listan las causas más comunes de esplenomegalia en la **tabla 1**.

Tabla 1. Causas de esplenomegalia

Esplenomegalia (<18 cm)	
1. Infecciones	Agudas: mononucleosis infecciosa, CMV, hepatitis virales, sepsis (de cualquier origen), fiebre tifoidea, toxoplasmosis. Subagudas o crónicas: tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda, brucelosis, sífilis, VIH. Tropicales: malaria, leishmaniasis, esquistosomiasis.
2. Inflamatorias	LES, AR, sarcoidosis.
3. Hematológico	Neoplasias mieloproliferativas: mielofibrosis, LMC, PV, TE. Linfomas: linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin. Leucemias: LLC, leucemia células peludas, leucemias agudas. Anemias hemolítica de cualquier origen (ej. esferocitosis hereditaria, talasemia, anemia hemolítica inmune). Mieloma múltiple.

Hospitalización

Organomegalias

Esplenomegalia (<18 cm)	
4. Neoplasias	Compromiso metastásico (pulmón/mama/melanoma), hemangioma.
5. Congestivo - obstrucción flujo venoso	Cirrosis, trombosis portal o esplénica, falla cardíaca.
6. Enfermedades de depósito	Amiloidosis, enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Niemann-Pick.

Esplenomegalia masiva (>18 cm)	
Talasemia mayor, leishmaniasis visceral, síndrome de esplenomegalia por hiperreactividad a la malaria, complejo <i>Mycobacterium avium</i> , linfomas, neoplasias mieloproliferativas, enfermedad de Gaucher.	

Fuente: adaptado de Patrick M. Vos, John R. Mathieson and PLC. The Spleen. In: Diagnostic Ultrasound. 2017. p. 139-64.

La frecuencia de cada una de estas etiologías varía según la edad, la región geográfica y el centro hospitalario, a pesar

de esta amplia variación, se presenta a continuación (**ver tabla 2**) los hallazgos de algunos estudios retrospectivos.

Tabla 2. Frecuencia de las causas de esplenomegalia

Etiología	Stanford Medical Center (147 ptes – EM 26%)	Santa Clara Medical Center (170 ptes – EM 21%)	University of California (301 ptes)
Hematológico	66% (84% en EM)	35% (54% en EM)	32% (53% en EM)
- Linfoma	- 44% (39% en EM)	- 16% (26% en EM)	- 29% (33% en EM)
- LMC	- 14% (24% en EM)	- 29% (26% en EM)	- 16% (11% en EM)
- LLC	- 11% (7% en EM)	- 20% (0% en EM)	- 10% (11% en EM)
- Mielofibrosis	- 6% (9% en EM)	- 16% (42% en EM)	- 10% (21% en EM)
- Leucemia aguda	- 3% (0% en EM)	- 2% (0% en EM)	- 8% (4% en EM)
- Anemia	- 10% (12% en EM)	- 12% (6% en EM)	- 15% (12% en EM)
Hepático	9% (5% en EM)	36% (29% en EM)	29% (21% en EM)
Infecioso	9% (3% en EM)	16% (11% en EM)	16% (9% en EM)
Otros	16% (8% en EM)	13% (6% en EM)	23% (18% en EM)

*EM: esplenomegalia masiva.

En la categoría otros se refieren a enfermedades inflamatorias, alteraciones esplénicas primarias y otros diagnósticos. En la categoría anemia fueron principalmente hemoglobinopatías, esferocitosis hereditaria y anemia hemolítica inmune.

Fuente: elaboración propia con base en Swaroop J, O'Reilly RA. Splenomegaly at a university hospital compared to a nearby county hospital in 317 patients. Acta Haematol. 1999;102(2):83-8; O'Reilly. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. West J Med. 1998;169(2):88-97.

En cuanto a las enfermedades infecciosas asociadas a esplenomegalia, en un centro de EE. UU. se encontró que, de 40 pacientes; el 23% fue por causa de infecciones agudas (sepsis, infecciones virales [en niños], neumonía aspirativa, infección urinaria), el 12% asociadas a endocarditis infecciosa, el 10% asociadas a infecciones crónicas (abscesos, infecciones recurrentes en piel, tracto respiratorio y tracto urinario) y mononucleosis infecciosa, el 8% asociado a malaria y el 5% a tuberculosis⁽⁷⁾. Contrastando con lo anterior, en África, el 40% de los casos de esplenomegalia masiva son explicados por el síndrome de esplenomegalia tropical asociado a la malaria y hasta 12% secundarios a esquistosomiasis⁽⁹⁾.

Epidemiología: se han realizado pocos estudios observacionales sobre la frecuencia de la esplenomegalia. En estudios retrospectivos se ha encontrado una incidencia de esplenomegalia de 0,3% en los ingresos hospitalarios. Otro estudio que se realizó en 2.200 estudiantes universitarios aparentemente sanos, de los cuales 63 (2,86%) tuvieron esplenomegalia por examen físico. Solo en 6 casos hubo causa reconocible (5 por mononucleosis infecciosa y 1 por malaria), el resto tuvo paraclínicos normales y fueron asintomáticos, de estos, el 30% persistió con bazo palpable en el seguimiento a tres años y al seguirlos durante 10 años, no hubo casos de malignidad hematológica ni diferencias de su estado de salud con un grupo de control⁽¹⁰⁾. Aunque muchos de estos casos de bazo palpable no corresponden a esplenomegalia al realizarse los estudios por imagen, estos hallazgos sí sugieren que hay un grupo de pacientes con esplenomegalia *benigna*.

Aunque un bazo palpable usualmente indica la presencia de esplenomegalia por imagen, en algunas ocasiones, como se indicó en los hallazgos anteriores, no se correlaciona con esplenomegalia ni con estados patológicos.

Manifestaciones clínicas: puede ser un hallazgo del examen físico, aunque hay amplia variabilidad interobservador en su identificación (0 a 75%), dependiendo del examinador⁽¹¹⁾. En sí misma, la esplenomegalia puede ser asintomática o manifestarse por la presencia de algunos síntomas de compresión como dolor abdominal en hipocondrio o flanco izquierdo y sensación de pesadez o saciedad pre-

coz. Se pueden presentar además citopenias secundarias a hiperesplenismo (anemia, leucopenia o trombocitopenia). Sin embargo, como en su gran mayoría, la esplenomegalia es secundaria a alguna otra enfermedad, el paciente puede tener una gran variedad de síntomas, signos y hallazgos de laboratorio y de imagen que corresponden a su causa de base, lo cual servirá para identificar la causa definitiva de la esplenomegalia.

Diagnóstico diferencial: otras masas intraabdominales como el tumor de colon, el tumor de la cola del páncreas, la hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo o el tumor renal.

Enfoque: empieza con la anamnesis y el examen físico completo. Podemos encontrar síntomas propios del efecto compresivo de la esplenomegalia o manifestaciones de las citopenias, las cuales son secundarias a hiperesplenismo.

Debido a que la esplenomegalia está asociada a múltiples etiologías, el enfoque estará determinado por los hallazgos a la anamnesis, el examen físico y los paraclínicos básicos, siempre teniendo en cuenta que la mayoría de las veces, la esplenomegalia es una manifestación de una enfermedad sistémica y pocas veces una patología primaria del bazo. Dentro de los hallazgos relevantes estarán:

- La ubicación geográfica, las conductas sexuales, el uso de drogas intravenosas, el alcoholismo o los viajes recientes.
- Antecedentes personales como falla cardíaca o historia familiar de anemia.
- Signos de hipertensión portal como circulación venosa colateral, telangiectasias, ascitis que puedan sugerir la presencia de cirrosis u otra causa de hipertensión portal.
- Adenopatías, fiebre, sudoración, pérdida de peso que pueden sugerir la presencia de malignidad hematológica, enfermedades inflamatorias o infecciosas.
- Soplo de reciente aparición o aumento del grado de soplo previamente conocido u otros estigmas de endocarditis infecciosa.

Debido a que muchos de los síntomas y signos que encontremos son inespecíficos, la mayoría de los pacientes requieren de algunas ayudas diagnósticas que, aunque no

es estricto, sí deberían de considerarse los siguientes componentes (**ver tabla 3**):

Tabla 3. Ayudas diagnósticas en el enfoque de la esplenomegalia

En la mayoría de los pacientes	Hallazgos
HLG, reticulocitos y extendido de sangre periférica	Citopenias por hiperesplenismo o infiltración de la médula ósea; linfocitos atípicos por infecciones virales o blastos en presencia de leucemia; hallazgos que sugieren hemólisis o morfología anormal de los eritrocitos; leucocitosis, policitemia, trombocitosis que sugieran neoplasias mieloproliferativas crónicas.
Bioquímica hepática	Hipoalbuminemia, prolongación del INR, hiperbilirrubinemia que sugiere cirrosis; hiperbilirrubinemia indirecta que sugiere hemólisis.
Reactantes de fase aguda	Sugieren proceso inflamatorio o infeccioso.
LDH	Reflejo de recambio celular.
Estudios microbiológicos según sospecha clínica	Hemocultivos, gota gruesa, serología para hepatitis virales, VIH, CMV, <i>Brucella</i> , cultivos para <i>M. tuberculosis</i> según manifestaciones clínicas.
Ecografía/TAC de abdomen	Identifican el tamaño del bazo, su morfología, pueden sugerir diagnósticos definitivos como cirrosis, trombosis venosa esplénica, porta o suprahepáticas o encontrar adenopatías abdominales o lesiones focales.
Radiografía de tórax	Hallazgos que sugieren tuberculosis, sarcoidosis o neoplasia primaria.
Otros estudios según la sospecha clínica	Electroforesis de Hb, electroforesis de proteínas, inmunofijación, ecocardiografía, mutaciones JAK2, aspirado biopsia de médula ósea, biopsia de ganglios, biopsia hepática, uroanálisis, enzima convertidora de angiotensina sérica, factor reumatoide, ANAs

Fuente: tomado y modificado de Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. Blood Rev. 2009;23(3):105-11.

Los hallazgos encontrados en la anamnesis, el examen físico y los paraclínicos sirven para establecer el diagnóstico definitivo en algunos casos, o al menos, estrechar el abanico de posibilidades diagnósticas. Los estudios adicionales para confirmar la etiología definitiva deben dirigirse según la sospecha clínica.

A veces, a pesar de realizar múltiples estudios de laboratorio y de imagen, no se podrá identificar la causa de la esplenomegalia. En la mayoría de estos casos, excepto en pacientes jóvenes, asintomáticos, con esplenomegalia leve y sin otros hallazgos, los expertos realizan aspirado biopsia de médula ósea. También se debe considerar la biop-

sia hepática en caso de lesiones hepáticas, de alteración importante en la bioquímica hepática sin causa clara o la sospecha de enfermedad granulomatosa.

Se denomina esplenomegalia aislada, si no hay diagnóstico a pesar de estos estudios. En estos se debe de balancear el riesgo de una patología subyacente grave y el riesgo de procedimientos diagnósticos invasivos, por ejemplo, la biopsia esplénica o esplenectomía. Este tema se trata en mayor profundidad en *Blood Reviews Splenomegaly : Investigation, diagnosis and management. Blood Rev. 2009.*

Hepatomegalia

Definición: es el aumento del tamaño del hígado por encima de los límites establecidos como normales para cada grupo de edad. El hígado normalmente se extiende desde el quinto espacio intercostal hasta el margen costal derecho. Por examen físico, si la distancia entre el borde superior del hígado identificado por percusión y su borde inferior identificado por palpación o percusión es mayor de 13 cm, sugiere la presencia de hepatomegalia, al igual que su palpación debajo del reborde costal derecho; adicionalmente,

por palpación podemos evaluar la forma, la consistencia y la presencia de dolor. Desafortunadamente, el examen físico tiene alta variabilidad interobservador y pobre correlación con los hallazgos por ecografía.

Su tamaño varía con la edad, el sexo y la estatura. Por ecografía, un hígado normal mide <16 cm en la línea mediocla- vicular, esto basado en estudios grandes donde el 88% de las personas tuvo un hígado que midió <16 cm. La ecografía es un método preciso para estimar el tamaño del hígado, como se documenta en estudios basados en autopsia. Otras buenas opciones para su detección son la TAC de abdomen o la RNM.

Etiología: generalmente un hígado palpable sugiere hepatomegalia y se evidencia en condiciones patológicas, pero en ocasiones, el hígado puede ser palpable sin tener hepatomegalia, como en personas sanas de contextura delgada, en presencia de enfermedad enfisematosa significativa y en derrame pleural derecho. La hepatomegalia se produce como consecuencia de inflamación no específica (hepatitis), infiltración y congestión hepática (obstrucción al flujo venoso) Las condiciones patológicas asociadas a hepatomegalia se listan en la **tabla 4.**

Tabla 4. Causas de hepatomegalia

Hepatomegalia	
1. Hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciosa: infecciones virales, absceso hepático, infección parasitaria. - Isquémica. - Tóxica o medicamentos: alcohol, DILI (<i>drug induced liver injury</i>). - Esteatosis/autoinmune: alcohólica y no alcohólica/hepatitis autoinmune. - Depósito: enfermedad de Wilson, hemocromatosis.
2. Alteración en el flujo venoso	<ul style="list-style-type: none"> - Cardíaco: falla cardíaca derecha, pericarditis constrictiva. - Trombosis vena hepática, trombosis vena cava inferior. - Intrahepático: síndrome de obstrucción sinusoidal.
3. Infiltrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis, amiloidosis u otra patología granulomatosa (tuberculosis, histoplasmosis). - Tumor primario benigno: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal. - Tumor primario maligno: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma. - Metástasis: mieloma, linfoma, leucemia, metástasis de tumor sólido.
4. Obstrucción biliar	Colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, atresia biliar.

Hepatomegalia

5. Misceláneas

Variante anatómica (lóbulo de Riedel) o enfermedad quística hepática.

Fuente: modificado de Michael P Curry, MD Alan Bonder M. Hepatomegaly: Differential diagnosis and evaluation [Internet]. 2018.

Manifestaciones clínicas: pocos pacientes tienen síntomas secundarios a la propia hepatomegalia, aunque podrían tener algo de dolor en hipocondrio derecho, especialmente cuando la hepatomegalia es aguda y secundaria a hepatitis y congestión. El paciente con hepatomegalia puede tener múltiples síntomas asociados a las diversas patologías que se pueden asociar con la presencia de este hallazgo clínico.

Enfoque diagnóstico: es muy similar al enfoque del paciente con alteración del perfil bioquímico hepático. El enfoque inicia con la historia clínica y el examen físico completo. En el enfoque del paciente con hepatomegalia, es siempre útil la realización inicial de la ecografía porque define el tamaño del hígado y confirma la hepatomegalia, además describe la presencia de lesiones focales. Ya que no es el objetivo del presente capítulo hacer el enfoque del paciente con alteración del perfil bioquímico hepático, solo se plantearán unas consideraciones básicas y generales al respecto. Según los hallazgos en el perfil bioquímico hepático podremos dividir las patologías en patrones^(13, 14):

- **Patrón hepatocelular:** aumento predominante de aminotransferasas con respecto a la fosfatasa alcalina (FA). En este escenario, algunas perlas diagnósticas serán: 1) ALT > AST (>1.000 UI/L o >20 a 25 veces el límite superior normal) es característico de hepatitis virales, tóxicas, isquémicas y menos frecuentemente autoinmunes y obstrucción vascular. Aminotransferasas entre 300 y 400 UI/L y relación AST/ALT >2 a 3 sugiere hepatitis alcohólica. Según esto se deben solicitar las ayudas

diagnósticas pertinentes como las serologías para virus hepatotropos.

- **Patrón colestásico:** aumento predominante de FA con respecto a las aminotransferasas. Con este patrón, la ecografía previamente realizada nos habrá determinado el estado de la vía biliar para definir colestasis intra o extrahepática y, a partir de allí, realizar las ayudas diagnósticas pertinentes (ej. anticuerpos antimitocondriales, CPRE o colangiografía).

Puntos clave

- La hepatomegalia y la esplenomegalia tienen múltiples causas, que van desde causas benignas hasta patologías malignas y de mal pronóstico
- La esplenomegalia generalmente es un hallazgo secundario a patología sistémica, principalmente por patologías hematológicas, hepáticas e infecciosas.
- La esplenomegalia masiva ayuda a estrechar las posibilidades diagnósticas.
- El enfoque del paciente con hepatomegalia se hace de manera similar al paciente con alteración del perfil bioquímico hepático
- El enfoque de ambas patologías estará guiado por la historia clínica, el examen físico y los paraclínicos básicos que ayuden a determinar el diagnóstico definitivo o la necesidad de ayudas diagnósticas adicionales.

Referencias bibliográficas

1. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009;23(3):105-11.
2. Arkles LB, Gill GD, Molan MP. A palpable spleen is not necessarily enlarged or pathological. *Med J Aust.* 1986;145(1):15-7.
3. Chow KU, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Influenced by body height and sex: establishment of normal values for spleen size at US with a cohort of 1200 healthy individuals. *Radiology.* 2016;279(1):306-13.
4. Bezerra AS, D'Ippolito GD, Faintuch S, Szejnfeld J, Ahmed M. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *ARJ Am J Roentgenol.* 2005;184(5):1510-3.
5. Gobert D. Diagnóstico positivo. 2018;22(18):1-6.
6. Patrick M. Vos, John R. Mathieson and PLC. The Spleen. In: *Diagnostic Ultrasound.* 2017. p. 139-64.
7. Swaroop J, O'Reilly RA. Splenomegaly at a university hospital compared to a nearby county hospital in 317 patients. *Acta Haematol.* 1999;102(2):83-8.
8. O'Reilly. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. *West J Med.* 1998;169(2):88-97.
9. Lowenthal MN, Hutt MS, Jones IG, Mohelsky V OE. Massive splenomegaly in Northern Zambia. I. Analysis of 344 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1980;74(1):91-8.
10. McIntyre OR, Ebaugh FG. Palpable spleens in college freshmen. *Ann Intern Med.* 1967;66(2):301-6.
11. Mathews WC, Fullerton SC, Bartok AE, Warner JT, Feigal DW, Arnstein DG, et al. Examiner dependence on physical diagnostic tests for the detection of splenomegaly-a prospective study with multiple observers: 69-75.
12. Curry MP, Bonder A. Hepatomegaly: differential diagnosis and evaluation [internet]. UpToDate [citado 2018 dic. 20]. S. f. Disponible en: <https://bit.ly/2UWRfrK>
13. Pratt DS. Liver chemistry and function tests. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 9a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2010. p. 1227-1237.
14. Strasser M, Singh D. Interpretation of abnormal liver function tests. *Hosp Med Clin.* 2014;3(1):e139-48.

Enfoque del paciente con gota

Juliana Marcela Bustamante Trespalcios

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

La gota es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente en hombres de 40 a 60 años y en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁾. Es causada por el depósito de cristales de urato monosódico en zonas articulares, periarticulares y subcutáneas, que se precipitan en condiciones de hiperuricemia $\geq 6,8$ mg/dL (concentración a la cual se ha demostrado in vitro que se forman dichos cristales teniendo pH y temperatura fisiológicos)^(2, 3).

Su prevalencia ha incrementado con los años y se han reportado rangos desde el 0,1 hasta el 10%, según el país y el estudio, por ejemplo: en Estados Unidos, el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, 2007-2008) estimó la prevalencia de 4%; por otro lado, en el Reino Unido fue de 2,5% en 2012^(4, 5). La incidencia varía

de 0,3 a 6 casos por 1.000 personas por año y, la incidencia acumulada es alrededor de 2,8% en hombres y 0,4% en mujeres (estudio Framingham)⁽⁵⁾. Como se evidencia, es de 2 a 6 veces más frecuente en los hombres y la incidencia incrementa con la edad debido a mayor duración de la hiperuricemia y las comorbilidades asociadas.

Fisiopatología

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas, los sustratos para la producción de este pueden ser endógenos por el recambio celular aumentado o exógenos en la dieta (excepto purinas de origen vegetal⁽²⁾ **(ver tabla 1)**).

Tabla 1. Factores de riesgo para gota

Riesgo alto	Riesgo Incierto	Posible Protector
Purinas de origen animal (carne, mariscos), fructosa, endulzantes artificiales	Guisantes, frijoles, lentejas	Vitamina C
Alcohol	Verduras	Café
Diuréticos	Champiñones	Cerezas
Ciclosporina-trasplantados	Espinaca, espárragos	Productos lácteos

Fuente: elaboración propia.

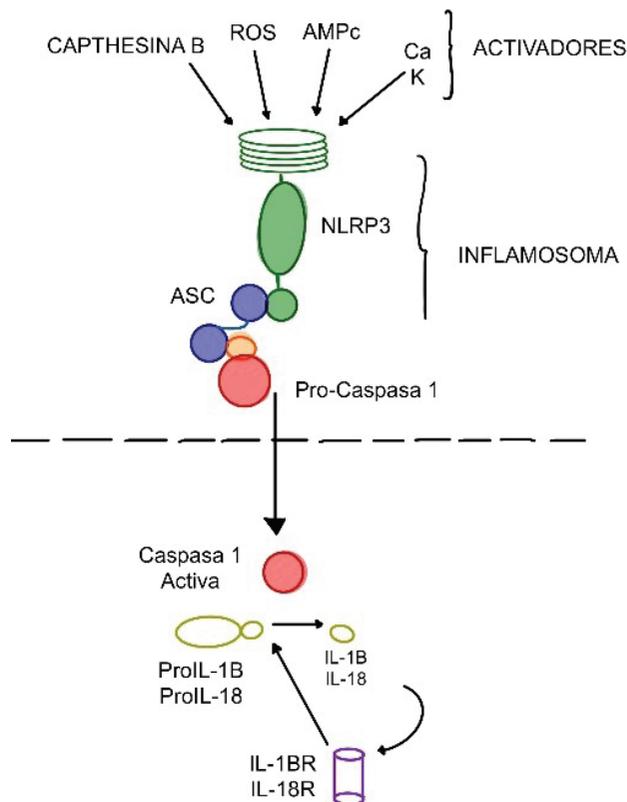
La eliminación es dada en 2/3 por filtración glomerular y en 1/3 por tracto gastrointestinal, hay reabsorción en el túbulo proximal hasta del 95%. El principal mecanismo de hiperuricemia es la alteración en la excreción, dado que los humanos a diferencia de otros mamíferos no tienen cómo degradarlo (carecen de la enzima uricasa que transforma el ácido úrico en alantoína)(3, 4).

En presencia de hipernatremia, temperatura y pH bajos, la solubilidad del ácido úrico disminuye, tiende a la cristalización y se acumula en diferentes tejidos, favoreciendo el desarrollo de enfermedades como la gota y la urolitiasis(6).

Está localizado principalmente en el hígado, las células endoteliales vasculares y en las secreciones nasales humanas; allí cumple su función fisiológica, la cual es mejorar la integridad de las células endoteliales al ser un potente antioxidante y además tiene papel importante al iniciar el proceso de inflamación lo que lleva finalmente a la cicatrización y reparación de los tejidos(7).

A pesar de estas características protectoras, el ácido úrico puede causar enfermedad cuando se cristaliza dado que interactúa con monocitos-macrófagos, llevando a una respuesta inflamatoria, que favorece principalmente la secreción de IL-1 β , la cual es un mediador que regula la diferenciación, la proliferación celular y la apoptosis, además que produce quimiotaxis y amplifica la respuesta inflamatoria. Para la producción de esta citoquina se requiere de un complejo proteico de alto peso molecular conformado por la procaspasa-1, la unión de proteínas de la familia NALP y la proteína adaptadora ASC que conecta todo lo anterior, formando así el llamado inflamosoma, el cual convierte la procaspasa-1 en caspasa-1 para producir la transformación de pro-IL-1 β a IL-1 β , que es considerada la citoquina esencial en las cristalopatías (**ver figura 1**).

Figura 1. Inflamosoma



Fuente: modificada de Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol. 2013;14:164.

No se conoce con certeza qué hace que se active el inflamosoma, ni por qué en algunos pacientes se da la hiperuricemia sintomática y en otros no, sin embargo, se ha propuesto la coestimulación de ácidos grasos y de lipopolisacáridos a los cristales de ácido úrico(7). Finalmente, todo este proceso lleva a las manifestaciones clínicas de la gota.

Cuanto más tiempo de hiperuricemia sostenida exista en los pacientes, más posibilidades hay de que se presenten las manifestaciones crónicas, caracterizadas por cambios estructurales articulares y de los diferentes tejidos, entre ellos,

la acumulación de agregados de cristales en una matriz de lípidos y de proteínas que se encuentran como nódulos subcutáneos en los pabellones auriculares, el olécranon y las articulaciones interfalángicas principalmente (tofos); dentro de estos, existe la liberación de metaloproteinasas y la activación de osteoclastos que, finalmente causarán erosiones, resorción ósea, daño de cartílago y sinovitis crónica(2,4).

Gota y comorbilidades

Se ha determinado una asociación importante entre los pacientes que tienen gota con mayor prevalencia de

patologías incluidas en el síndrome metabólico (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM], dislipidemia, obesidad), enfermedad renal crónica [ERC], enfermedad cerebro vascular [ECV], fibrilación auricular [FA], estenosis aórtica, arritmias cardíacas y urolitiasis) **(ver tabla 2)**. Además, se ha determinado que los altos niveles séricos de ácido úrico son un factor de riesgo independiente para eventos vasculares en pacientes sin otros elementos que pudieran explicar estos desenlaces. A pesar de esto, el hecho de intervenir la hiperuricemia en pacientes asintomáticos no ha demostrado mejorar la morbimortalidad cardiovascular.

Tabla 2. Comorbilidades

Patologías	Con Gota	Sin Gota
Hipertensión	69%	30%
Obesidad abdominal	63%	35%
Hipertrigliceridemia	54%	28%
Enfermedad renal crónica	24%	10%
Diabetes	33%	11%
Fibrilación auricular	7%	5%

***Porcentaje de pacientes con gota que además tienen otra patología asociada (HTA, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, ERC, diabetes y FA) reportadas en el tercer registro del NHANES.**

Fuente: adaptado de Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649-62.

Enfoque del paciente con gota

Es importante tener en cuenta en la anamnesis: la edad, el sexo, los antecedentes patológicos y farmacológicos, el consumo de alcohol, la dieta, la localización de la lesión, la cronología de la aparición de las manifestaciones y si ha cursado con recurrencias previamente o no.

Inicialmente se tiene un período de hiperuricemia asintomática que solo es posible evidenciarla de forma incidental al solicitar los niveles de ácido úrico sérico, esta etapa

puede durar de meses hasta años antes de manifestarse de forma clínica, es importante resaltar que no todos los pacientes van a desarrollar la enfermedad, pero aún no hay métodos exactos para predecir quiénes sí(2).

Manifestación aguda: caracterizada por dolor, sensibilidad, eritema, aumento de la temperatura local, inflamación y limitación para la movilidad generalmente monoarticular, en el 70% de los casos se presenta en la metatarsofalángica del primer dedo (podagra), pero también es común el compromiso de hasta el 60% de los

pacientes en los dedos de los miembros inferiores y el mediopié, el 54% en el tobillo e inclusive se ha reportado artritis de rodillas, codos, hombros, columna vertebral, metacarpo e interfalángicas y cadera. En los miembros superiores se presenta entre el 0,8 y el 2% de los pacientes como el primer ataque⁽¹⁰⁾.

A mayor duración de la enfermedad y más crisis agudas, más posibilidades de que el compromiso no sea monoarticular sino por el contrario oligo o poliarticular.

La artritis es de rápida aparición, con un pico de inflamación en las primeras 24 a 72 horas, generalmente nocturna y que despierta al paciente, puede acompañarse de síntomas generales como fiebre, cefalea y malestar general, también puede aparecer bursitis y tendinitis.

Hay aumento de proteína C reactiva y neutrofilia que generalmente resuelve en 1 a 2 semanas. Clínicamente es indistinguible de la artritis séptica, por lo que este último, debe ser el diagnóstico principal por descartar, luego de hacerlo, se pensará en otros tipos de artritis como diagnóstico diferencial (inclusive se pueden tener ambas patologías de forma simultánea).

Entre las crisis agudas existen períodos llamados *intercríticos* en los que el paciente nuevamente está asintomático, pueden pasar desde días hasta años para la reaparición de los síntomas. En estos intervalos se ha demostrado cuantificación de mediadores inflamatorios (aunque a concentraciones menores) y, fagocitosis intraarticular de cristales que van a producir daño sostenido con inflamación subclínica persistente que llevará a destrucción local.

Manifestación crónica: con el daño articular, se desarrolla dolor persistente articular, limitación para los movimientos, aparición de tofos en tejido subcutáneo periarticular, orejas o en localizaciones atípicas como nariz y columna vertebral que en ocasiones pueden tener salida de material blanquecino sin significar sobreinfección (gota tofácea). El tiempo de aparición es aproximadamente 10 años desde la primera crisis.

En 2010, *Janssens et al.*,⁽¹¹⁾ publicaron un posible método de acercamiento diagnóstico también para la atención primaria (**ver tabla 3**). La ACR/EULAR en 2015, publicó los criterios de clasificación para esta entidad (**ver tabla 4**).

Tabla 3. Diagnóstico para la atención primaria sin análisis de líquido sinovial

Criterio	Puntaje
Sexo: masculino	2
Ataque de gota autodeclarado	2
Afectación de primera articulación metatarsfalángica	0,5
Inflamación máxima en un día	1
Eritema sobre la articulación	2,5
Comorbilidad: HTA o enfermedad cardiovascular*	1,5
Concentración de urato en plasma >5,88 mg/dL	3,5

*Enfermedades cardiovasculares: angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad vascular periférica.

Puntaje <4: gota improbable, excluye la enfermedad en el 97%.

Puntaje >8: gota probable, confirma la enfermedad en el 80%.

Fuente: tomado de Pérez Ruiz F. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011.

Tabla 4. Criterios de clasificación de la ACR/EULAR, 2015

	Puntaje
Patrón de distribución (articular o bursa) durante los episodios sintomáticos	Articulaciones o bursas diferentes a tobillo, mediopié o PMTF Compromiso monoarticular u oligoarticular de tobillo o mediopié sin PMTF PMTF en compromiso mono u oligoarticular
Características de los episodios sintomáticos: A. Dificultad para caminar o para usar la articulación B. No se puede tocar o presionar la articulación C. Eritema en la articulación	0: No características 1: 1 Característica 2: 2 Características 3: 3 Características
Episodio típico Dos o más de los siguientes, independiente del tratamiento antiinflamatorio: A. Tiempo hasta tener dolor máximo <24h B. Resolución de síntomas <14 días C. Resolución completa entre los episodios	0: No episodios típicos 1: 1 Episodio típico 2: Episodios típicos recurrentes
Evidencia de Tofos	0: Ausente 4: Presente
Nivel de urato, ¿Cuál usar?: "La más alta del paciente, que esté sin tratamiento y lleve más de 4 semanas desde el inicio de un episodio, si no es así debe repetirse" "Si es >10mg/dL no se repite"	-4: <4 mg/dL 0: 4 a 6 mg/dL 2: 6 a 8 mg/dL 3: 8 a 10 mg/dL 4: >10 mg/dL
Análisis de líquido sinovial (detección de cristales de ácido úrico)	Análisis de líquido sinovial (detección de cristales de ácido úrico)
Depósito de urato por imagen US/DECT (<i>dual-energy computed tomography</i>)	0: Ausente 4: Presente
Erosiones US/DECT	0: Ausente 4: Presente

PMTF: primera metatarsofalángica.

Fuente: tomado y modificado de Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789-98.

Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico es la visualización de los cristales de ácido úrico en el aspirado del líquido sinovial usando microscopía de luz con filtro polarizado y compensador rojo de primer orden para mejor detección de los cristales y determinar el tipo de birrefringencia y el color del cristal. El uso del microscopio de luz sencillo puede ser útil para diferenciar los cristales de ácido úrico

de los de pirofosfato cálcico (pseudogota) **(ver tabla 5)**. Los cristales se encuentran tanto en los períodos sintomáticos (sensibilidad 85 a 95%) como en los intercríticos (52 a 100%), sin embargo, disminuye la posibilidad de evidenciarlos a mayor tiempo desde la crisis y la duración del tratamiento. Es importante anotar que la muestra debe ser procesada dentro de las primeras 6 horas de la toma o hasta 24 horas si está refrigerada para evitar falsos negativos⁽³⁾.

Tabla 5. Diferencias entre cristales en artritis por gota y por pseudogota

Cristales de ácido úrico	Cristales de pirofosfato de calcio
Forma: aguja	Forma: romboidea
Birrefringencia fuertemente negativa	Birrefringencia débilmente positiva

Fuente: adaptado de Paul MacMullan, P.McCarthy, G. Treatment and management of pseudogout: insights for the clinician Ther Adv Musculoskel Dis. 2012;4(2):121–131

Otros estudios

Líquido sinovial: leucocitosis aproximadamente de 50.000 células/mm³, glucosa normal. La artritis séptica puede tener leucocitos entre 50.000 y 100.000 células/mm³ y glucosa consumida, además cultivos positivos.

Ácido úrico en suero: durante las crisis puede estar elevado, normal o bajo por lo que no excluye el diagnóstico.

Ácido úrico en orina de 24 horas: puede evidenciar el mecanismo de la hiperuricemia, si es >1.000

mg/24 h existe aumento en la producción de este y no hay alteración en la excreción (mecanismo principal).

Estudios de imágenes:

La radiografía simple es útil en la gota crónica por los cambios estructurales conocidos como erosiones articulares en sacabocados **(ver figura 2)**, caracterizadas por márgenes escleróticas, de bordes sobreelevados y colgantes; hay conservación del espacio articular con mineralización normal, los tofos raramente se ven calcificados y deben tener entre 5 y 10 mm para evidenciarse. Dichos cambios se pueden ver hasta en el 45% de los pacientes.

Figura 2. Radiografía con erosiones en sacabocados



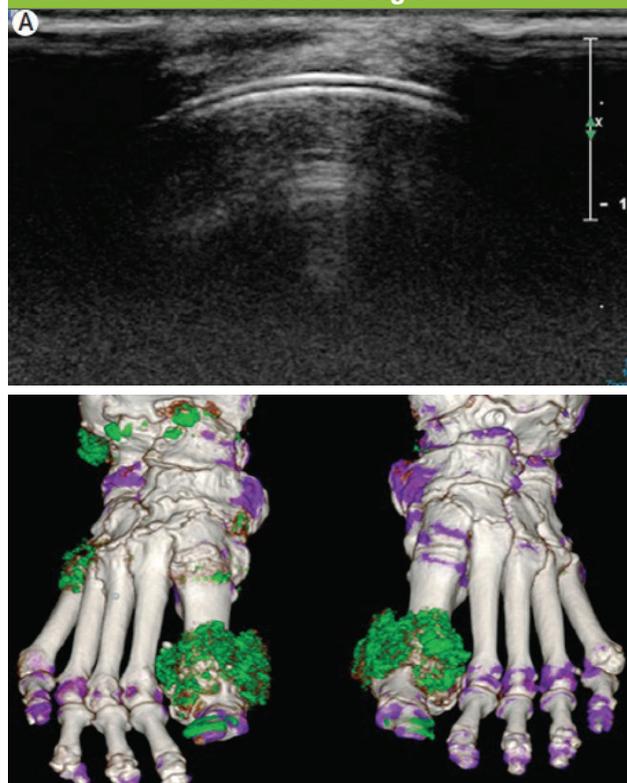
Erosiones óseas en la primera y quinta articulación metatarsal-falángica, además de tofos periarticulares.

Fuente: tomado de Yuranga Weerakkody, Frank Gaillard, et al. GOUT (diciembre 2018). Disponible en <https://radiopaedia.org/articles/gou>

Durante las crisis agudas solo se encuentra edema de tejidos blandos por inflamación inespecífica, con sensibilidad (S) del 31% y especificidad (E) del 93%. La ecografía articular tiene una S del 83% y una E del 76%, e identifica los depósitos articulares de cristales, evidenciados como el signo del doble contorno (realce hiperecoico en la superficie del cartílago hialino), erosiones y tofos (hiperecoicos no homogéneos rodeados por pequeño borde anecoico) (**ver figura 3**).

La TAC de energía dual es un método que identifica por color los depósitos de urato en pacientes con gota, tiene S 87% y E 84% (**ver tabla 6**). No se recomienda realizar diagnóstico con radiografía, TAC convencional o resonancia magnética.

Figura 3. Ultrasonografía y TAC de doble energía



A. Ultrasonografía (US): se evidencia el signo del doble contorno en la PMTF (vista transversal de la superficie dorsal de la articulación).

B. Tomografía axial computarizada de energía dual (DECT, en inglés): depósitos de urato en color verde en sitios característicos de los miembros inferiores.

Fuente: tomado de Dalbeth, N. et al. Gout. Lancet 2016; 388: 2039–52

Tabla 6. Diferencias entre estudios de imagen

Estudio	Agudo	Crónico
Radiografía simple	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poca utilidad 2. Diagnóstico diferencial 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detección de erosiones en sacabocado con borde colgante 2. Compromiso del espacio articular 3. Posible detección de tofos 4. Usualmente sin osteopenia 5. Proliferación ósea periarticular
TAC convencional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poca utilidad 2. Diagnóstico diferencial 3. Sinovitis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detección de erosiones y esclerosis 2. Valoración del espacio articular 3. Detección y cuantificación volumétrica de tofos
Ecografía	<ol style="list-style-type: none"> 1. Líquido sinovial 2. Signo de doble contorno 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sinovitis 2. Hipervascularización 3. Erosiones 4. Tofos
DECT (TAC doble energía)	Composición de uratomonosódico de masas paraarticulares	<ol style="list-style-type: none"> 1. Igual que TAC convencional 2. Más sensible y específico 3. Monitorización del tratamiento
RMN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico diferencial 2. Sinovitis, derrame, edema 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detección de tofos, erosiones y afectación de otras estructuras articulares 2. Monitorización de tratamiento

Fuente: tomado de Pérez Ruiz F. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011.

Tratamiento

Existen varias intervenciones necesarias tanto farmacológicas como recomendaciones que deben aplicarse en todas las personas (**ver tabla 7**).

Tabla 7. Manejo no farmacológico

Información al paciente

Evitar desencadenantes

Cambios en el estilo de vida

Evitar tabaquismo

Tamizaje sistemático para comorbilidades y riesgo cardiovascular

Fuente: elaboración propia.

Debe darse educación e información al paciente sobre su condición, la posibilidad de recaídas, los cambios en el estilo de vida y las consecuencias a largo plazo de no tener manejo profiláctico. Se debe hacer énfasis en medicamentos, alimentos, alcohol y otros desencadenantes que deben ser evitados como las tiazidas, IECAS y ARA II, excepto el losartán (en los hipertensos preferir calcioantagonistas y agonistas del receptor de aldosterona), las carnes, la cerveza, entre otros⁽¹²⁾.

Es importante mencionar que a todos los pacientes se les debe realizar tamizaje para patologías cardiovasculares como falla cardíaca, enfermedad coronaria, ECV, ERC, obesidad, dislipidemia, HTA y DM; y dar tratamiento a cada una de ellas.

En cuanto al tratamiento farmacológico de las crisis agudas, la colchicina es el medicamento de primera línea, aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, se ha demostrado su capacidad antimitótica sobre los tejidos y que disminuye la producción de ácido láctico por los leucocitos, lo que se traduce en reducción del depósito de ácido úrico y la disminución de la respuesta inflamatoria, además puede tener efecto en la integridad de las células endoteliales al ser un potente antioxidante y además tiene papel importante al iniciar el proceso de inflamación lo que lleva finalmente a la cicatrización y reparación de los tejidos⁽⁷⁾.

A pesar de estas características protectoras, el ácido úrico puede causar enfermedad cuando se cristaliza dado

que interactúa con monocitos-macrófagos, llevando a una respuesta inflamatoria, que favorece principalmente la secreción de IL-1 β , la cual es un mediador que regula la diferenciación, la proliferación celular y la apoptosis, además que produce quimiotaxis y amplifica la respuesta inflamatoria. Para la producción de esta disminución del dolor. Dentro de sus efectos adversos están los gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea) y la miopatía, por lo que debe iniciarse a bajas dosis y titularse.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son también primera línea de tratamiento, sin embargo, en revisiones sistemáticas de *Cochrane*, solo hay evidencia observacional y por recomendación de expertos sobre su eficacia. Debería evaluarse bien la edad del paciente, las comorbilidades y la necesidad de añadir a la terapia un inhibidor de bomba de protones para evitar sangrado gastrointestinal.

Los esteroides son manejo de segunda línea, pueden ser orales o intramusculares, y se dan cuando los pacientes no responden a los dos medicamentos mencionados o cuando no los toleran por alguna razón. Los expertos recomiendan, además, inyecciones intraarticulares de corticoesteroides (siempre combinados con AINEs) principalmente para monoartritis que no mejora.

En caso de que la monoterapia sea insuficiente podrían combinarse los diferentes medicamentos, principalmente en el compromiso poliarticular y dolor grave⁽¹³⁾ (**ver tabla 8**).

Tabla 8. Manejo para las crisis agudas

Medicamento	Dosis	Recomendaciones
Colchicina	A) Crisis aguda: carga de 1 mg, a la hora de 0,5 mg, a las 12 horas otra dosis de 0,5 mg y seguir cada 8 a 12 horas. B) Profilaxis en IHU: 0,5 mg al día por 6 meses.	Evitar en ERC, evitar con Inhib CYP3A4 (ritonavir, claritromicina, itraconazol, ketaconazol, y diltiazem), evitar con inhib P glicoproteína (ciclosporina). Reducir 50% de la dosis con estos medicamentos.

Medicamento	Dosis	Recomendaciones
AINEs	Según el medicamento que se use: naproxeno, indometacina, etoricoxib (si riesgo TGI).	Evitar en ERC. Puede usarse cualquiera de los AINEs
Esteroides	A) 30 a 35 mg/día de predn o equivalentes por 3 a 5 días. B) 0,5 mg/Kg/día por 5 a 10 días y desmontar.	Solo si no hay respuesta con los anteriores podría realizarse inyección articular.

***Inhib:** inhibidores, **ERC:** enfermedad renal crónica, **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos, **TGI:** tracto gastrointestinal, **Predn:** prednisolona, **THU:** tratamiento hipouricemiante.

Fuente: modificado de Pérez Ruiz F. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011.

Luego de un primer ataque de gota, debería discutirse con el paciente los riesgos y beneficios del tratamiento preventivo a largo plazo, pero no es obligatorio al inicio de este, por el contrario, está indicado solamente en:

1. Presencia de tofos.
2. El curso de >2 episodios al año.
3. Comorbilidades como ERC, falla cardíaca, enfermedad isquémica.
4. Pacientes <40 años.

Es importante resaltar aquí que no está indicado realizar el tamizaje a pacientes asintomáticos y mucho menos iniciar tratamiento⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Hipouricemiantes

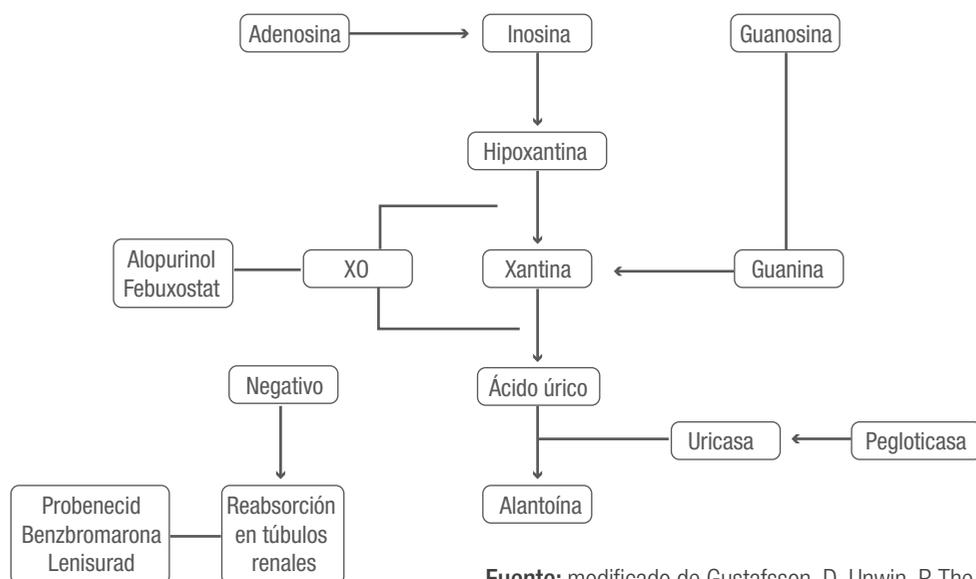
Para iniciar el tratamiento hipouricemiante a largo plazo y evitar una crisis aguda, debe realizarse profilaxis los

primeros seis meses de tratamiento (3 meses para pacientes sin tofos), el medicamento ideal es la colchicina a dosis de 0,5 a 1 mg/día, en caso de que esté contraindicado podrían usarse AINEs a bajas dosis o con menos evidencia, prednisolona en dosis menores a 10 mg/día.

La meta con el tratamiento es mantener los niveles de ácido úrico séricos <6 mg/dL (EULAR) y una meta más baja (<5 mg/dL) en pacientes con gota grave (tofos, artropatía crónica, ataques muy frecuentes), y no se recomienda en ningún caso <3 mg/dL.

Los medicamentos utilizados para el manejo crónico son los inhibidores de la xantina-oxidasa (alopurinol y febuxostat) y uricosúricos (incrementan la eliminación renal del ácido úrico) como probenecid y benzbromarona (ver figura 4). Deben iniciarse a las dos semanas de la crisis aguda, excepto el alopurinol que podría iniciarse durante el tratamiento agudo con colchicina (solo recomendado por ACR, pero no por EULAR ni por la guía británica). Además, se recomienda continuar con la terapia durante una nueva crisis aguda⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Figura 4. Mecanismo de acción de los hipouricemiantes



Fuente: modificado de Gustafsson, D. Unwin, R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrology. 2013, 14:164

Alopurinol

Es el medicamento de primera línea, el más barato y el más utilizado para lograr la meta de ácido úrico sérico en

los pacientes, debe realizarse medición del ácido úrico al inicio de la terapia y mensualmente mientras se titula la dosis (**ver tabla 9**).

Tabla 9. Dosis de hipouricemiantes inhibidores de la xantina-oxidasa

Alopurinol	Se inicia con 100 mg/día (50 mg/día en ERC estadio 4 según ACR incrementar cada 2 a 4 semanas 100 mg hasta un máximo de 300 mg cada 8 horas. Disminuir la dosis en ERC y evaluar función renal cada 3 meses.
Febuxostat	80 mg/día. Puede usarse en ERC más avanzada, también debe ajustarse la dosis.

Fuente: elaboración propia.

Febuxostat

Medicamento de segunda línea, está recomendado en caso de que no se llegue a metas de ácido úrico sérico o que el paciente sea intolerante al alopurinol o tenga alguna contraindicación para usarlo, sin embargo, existe una alerta de la FDA por aumento de la mortalidad por causa cardiovascular, por lo que se debe realizar un uso cuidadoso.

Agentes Uricosúricos

También son de segunda línea, se recomiendan solos o en combinación con alopurinol para pacientes que no tienen apropiado control de su patología (**ver tabla 10**).

Tabla 10. Dosis de uricosúricos

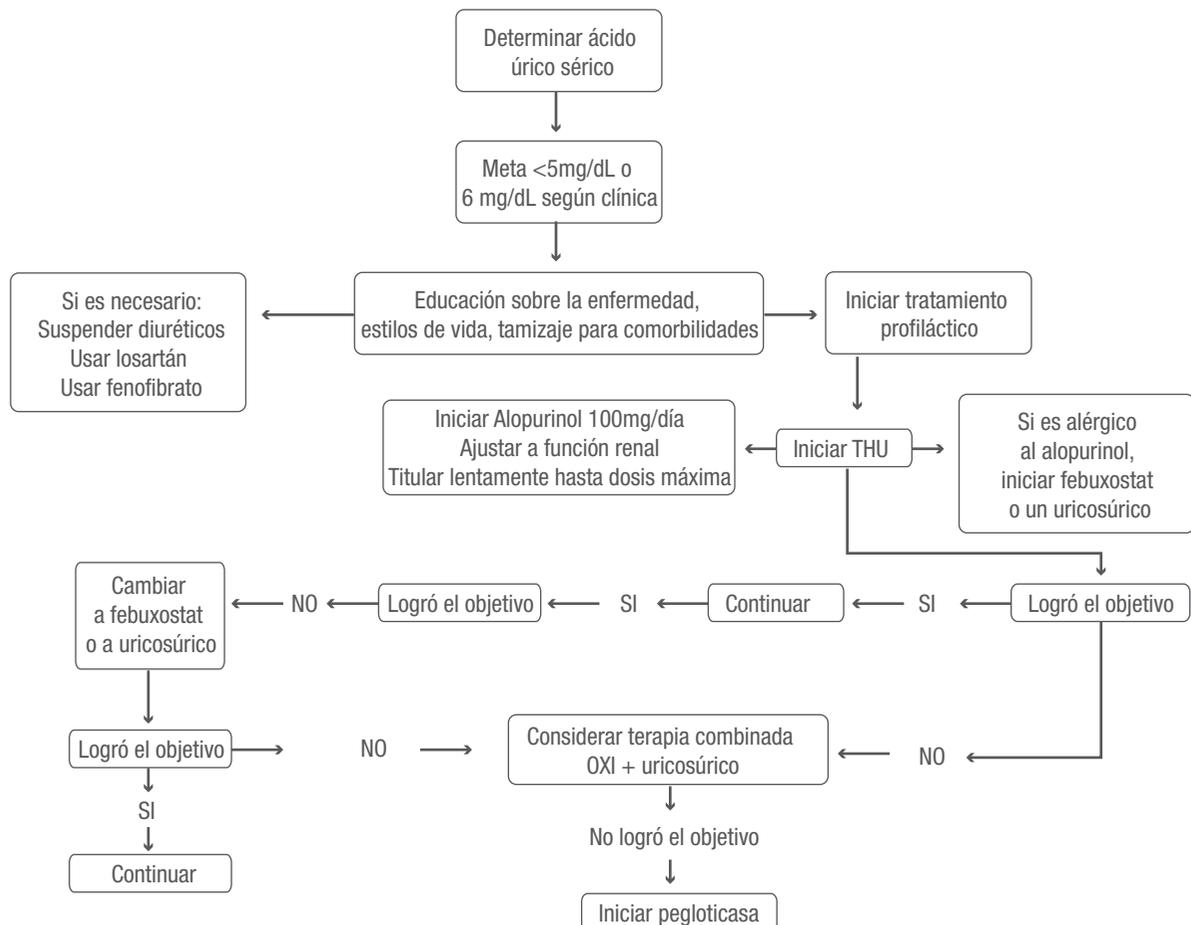
Benzbromarona	50 a 200 mg/día	Más potente.
Probenecid	1 a 2 g/día	Riesgo de urolitiasis, se recomienda hidratación y alcalinizar orina para evitarla.
Lesinurad	200 mg/día	TFG >45 mL/min.

Fuente: elaboración propia.

Enfermedad refractaria: en caso de gota con síntomas que no mejoran o con niveles séricos de ácido úrico que no lo-

gran la meta, podría darse manejo adicional con fenofibrato, losartán y la pegloticasa 8 mg cada dos semanas (**ver figura 5**).

Figura 5. Resumen de tratamiento a largo plazo



Fuente: adaptado de Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. J Adv Res. 2017;8(5):495-511.

Referencias bibliográficas

1. Robinson PC. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018;118:67-73.
2. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511.
3. Pérez Ruiz F. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011.
4. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, Vangjeli C. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:160.
5. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
6. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:164.
7. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487-93.
8. Stamp LK, Chapman PT. Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):34-44.
9. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15:123.
10. Raimbeau G, Fouque PA, Cesari B, Le Bourg M, Saint-Cast Y. Gouty arthritis of the wrist. Five case reports. *Chir Main*. 2001;20(5):325-31.
11. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-98.
12. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-11.
13. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.
14. Khanna D, Khanna P, FitzGerald J, Singh M, Bae S, Neogi T. 2012 ACR Guidelines for Management of Gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-61.
15. Richette P, Doherty M, Pascual E. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42.

Hiperprolactinemia y prolactinoma

Alejandro Román González

Internista, especialista en endocrinología
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente en la sección de Endocrinología, Departamento
de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

Johnayro Gutiérrez

Internista, especialista en endocrinología
Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia

Carlos Alfonso Builes Barrera

Internista, especialista en endocrinología
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente en la sección de Endocrinología, Departamento
de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

Introducción

La hiperprolactinemia es un aumento anormal en los niveles de prolactina circulante, siendo una causa frecuente de trastornos reproductivos y, la anomalía pituitaria más común. Sin embargo, los valores elevados de prolactina no siempre implican enfermedad o la necesidad de dar un tratamiento, pues-

to que podría presentarse por una variedad de situaciones como: el consumo de medicamentos (ej. metoclopramida, antipsicóticos), cuando existen condiciones como el síndrome de ovario poliquístico o con el uso de anticonceptivos orales (**ver tabla 1**). Hay patologías que cursan con hiperprolactinemia, donde se hace necesario su tratamiento farmacológico como en el caso de los macroprolactinomas.

Tabla 1. Etiología de la hiperprolactinemia

Fisiológica	Coito Ejercicio Lactancia Embarazo Sueño Estrés
Daño del tallo de la hipófisis	Granulomas Infiltración Irradiación Quiste de Rathke Trauma (sección del tallo pituitario, cirugía supraselar) Tumores (craneofaringioma, germinoma, metástasis hipotalámicas, meningioma, masas de la hipófisis con extensión supraselar)

Hospitalización

Hiperprolactinemia y prolactinoma

Hipófisis	Acromegalia (50% de los pacientes tienen PRL elevada) Idiopática Hipofisitis linfocítica o masa paraselar Macroadenoma no funcional o diferente de prolactina (compresiva) Macroprolactinemia Adenoma plurihormonal Prolactinoma Cirugía Trauma
Desórdenes sistémicos	Tórax: trauma en la pared del tórax, cirugía, herpes zoster Falla renal crónica (disminución en la depuración y aumento en la producción, contribuye a los síntomas de hipogonadismo en enfermedad renal crónica terminal) Cirrosis Radiación craneal Convulsiones epilépticas Síndrome de ovario poliquístico Pseudociosis
Farmacológicos causa más frecuente de hiperprolactinemia)	Anestésicos Anticonvulsivantes Antidepresivos Antihistamínicos Antihipertensivos (verapamilo 8,5%) Agonistas colinérgicos Hipersecreción inducida por drogas Depleción de catecolaminas Bloqueadores del receptor de dopamina Inhibidor de la síntesis de dopamina Estrógenos: Anticonceptivos orales (ACOS): aumento leve del 12 al 30% Neurolépticos/antipsicóticos (ej. en orden de frecuencia: risperidona 81%, olanzapina 35%, ziprasidona 29%, antipsicóticos típicos 38%). Alternativa: aripiprazole Neuro péptidos Opiáceos: mediante el receptor u
Otros	Hipotiroidismo primario descompensado Idiopática (normalización espontánea en 30%)

Fuente: elaboración propia.

Fisiología de la prolactina

La prolactina es una hormona peptídica producida por los lactotrofos de la hipófisis. El gen que la codifica está localizado en el cromosoma 6p22.3, tiene 5 exones y 4 intrones. El tamaño es de 10 kb. La cercanía a la región del complejo mayor de histocompatibilidad ha hecho que se propongan polimorfismos del HLA como un factor asociado en la génesis de los prolactinomas. Está constituida por 199 aminoácidos, aunque la secuencia completa es de 227 aminoácidos, ya que tiene un péptido señal de 28 aminoácidos. Su nombre proviene de su función principal: estimular la lactancia. Evolutivamente está relacionada con la hormona de crecimiento con la que comparte una homología del 16%⁽¹⁾. La prolactina circula en sangre con tres formas moleculares^(2, 3): prolactina pequeña de 23 kDa (90% de la prolactina sérica), prolactina grande de 45 a 50 kDa y prolactina grande-grande de >100 kDa (<1% de la prolactina sérica), responsable del fenómeno de macroprolactinemia.

Aunque en el ser humano, la principal función es promover la lactancia materna, en modelos murinos se han propuesto más de 300 funciones de esta hormona. La mayoría de los procesos biológicos en los que está relacionada van encaminados a la proliferación celular y contribuyen a la supervivencia de la especie como: la reproducción, la lactancia, el crecimiento, el desarrollo, la conducta y la inmunomodulación.

Contrario a la mayoría de hormonas de la hipófisis que necesitan un estímulo para su producción, el control de la secreción de la prolactina es inhibitorio por el hipotálamo mediante el tono dopaminérgico, de manera tal, que si este control negativo es interrumpido (ej. lesión del tallo hipofisario), se producirá espontáneamente la elevación de la prolactina⁽⁴⁾. Aunque la dopamina es el principal factor inhibidor de prolactina, se ha postulado que el GABA, la somatostatina y la calcitonina pueden ser factores inhibidores de prolactina putativos⁽⁴⁾.

Algunos estímulos promueven la liberación de prolactina, uno de los más importantes es la TRH (hormona liberadora de tirotrópina), lo cual explica que, en algunos casos de hipotiroidismo primario descontrolado, donde hay un aumento en la TRH, se eleve también la PRL. Se recomienda siempre descartar hipotiroidismo primario en las personas con hiperpro-

lactinemia⁽⁵⁾. Otros factores liberadores de PRL propuestos son la oxitocina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la angiotensina II, el neuropéptido Y (NPY), la galanina, la sustancia P, péptidos similares a la bombesina y la neurotensina⁽⁴⁾.

Epidemiología del prolactinoma

El prolactinoma es el tumor pituitario más común. Su diagnóstico es más frecuente en mujeres, posiblemente porque las manifestaciones clínicas son más evidentes. Ahora bien, la diferencia entre hombres y mujeres se iguala luego de los 50 años. En hombres o en adolescentes se presenta usualmente como macroprolactinoma⁽⁶⁾. La prevalencia estimada es 500 por millón de habitantes y una incidencia de 27 casos por millón de habitantes por año⁽⁷⁾. La forma más infrecuente es el carcinoma, definido como la presencia de metástasis en un paciente con un tumor de la hipófisis⁽⁸⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas difieren acorde al género. En mujeres se presenta la triada de amenorrea, galactorrea e infertilidad⁽⁹⁾. Debe diferenciarse galactorrea de telorrea dado que este es un punto de confusión muy frecuente. La galactorrea es la salida espontánea y abundante de leche, sin comprimir la mama, que usualmente humedece el sostén o la camisa. La telorrea es una salida escasa de líquido claro o gris o discretamente blanco asociado a la compresión de la mama o el pezón. La telorrea no es producida por la hiperprolactinemia, pero la compresión continua de la mama por el paciente puede producir elevaciones moderadas de la prolactina.

Se han descrito casos de pseudociosis en hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos^(10,12), reflejando el papel de esta hormona en los fenómenos neuro cognitivos asociados al embarazo. En hombres, la clínica está dada por las manifestaciones usuales de hipogonadismo como: disminución en la libido, disfunción eréctil⁽¹³⁾ y alteraciones en el semen (disminución del volumen del eyaculado y oligospermia), en algunos casos se puede presentar ginecomastia⁽¹⁴⁾. En aquellos pacientes que se presentan macroprolactinomas, prolactino-

mas gigantes o prolactinomas invasivos, las manifestaciones son dadas por los fenómenos de compresión local e incluye cefalea, cuadrantonopsia, hemianopsia bitemporal y ceguera si el cuadro es prolongado, asociado a compromiso en la función de otros ejes de la hipófisis como hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal central. En tumores grandes con efecto de masa se puede presentar hidrocefalia. Debe tenerse en cuenta, que el hipogonadismo puede llevar a la pérdida de masa ósea y, a su vez, conllevar a fracturas.

El diagnóstico de prolactinoma puede hacerse con el hallazgo incidental de una lesión pituitaria⁽¹⁵⁾, ante este acierto, siempre debe medirse la prolactina. Si se trata de un macroadenoma (lesión >10 mm) y los valores de prolactina no son lo suficientemente altos como se espera para su tamaño, la muestra debe ser diluida para descartar el fenómeno Hook o gancho (diluciones de prolactina a partir de 1:100). Algunos tumores selares >10 mm pueden causar compresión del tallo de la hipófisis y generar elevaciones leves de la prolactina. Se ha considerado que los macroprolactinomas suelen tener valores de prolactina >100 a 200 ng/mL. Si son menores a ese valor, se debe hacer diagnóstico diferencial entre hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo y prolactinoma. En el fenómeno Hook, hay una producción muy alta de prolactina, la cual satura los anticuerpos del ensayo de laboratorio que lleva a reportar valores no tan altos como se están produciendo realmente. Al hacer diluciones de la muestra, los valores de prolactina aumentan progresivamente, indicando que el diagnóstico es un prolactinoma, de lo contrario, el diagnóstico será el de un tumor selar con compresión del tallo, lo cual sería indicación de manejo quirúrgico en el último caso.

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico (FSH y LH bajas o inapropiadamente normales para el valor bajo de estradiol o testosterona para mujeres y hombres respectivamente), debe descartarse la presencia de hiperprolactinemia.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de prolactinoma se realiza fácilmente ante la presencia de un valor elevado de prolactina acompañado por la presencia de una lesión de

la hipófisis. Sin embargo, se deben tener en cuenta algunas precisiones para hacer un diagnóstico correcto⁽⁹⁾:

1. Ante una elevación de prolactina siempre deben descartarse los medicamentos como la causa más común de hiperprolactinemia. Existen medicamentos que elevan la prolactina marcadamente (ej. los antipsicóticos, en particular la risperidona) en rangos de prolactinoma (200 ng/dL).
2. Deben descartarse otras causas fisiológicas de hiperprolactinemia como el hipotiroidismo primario, la falla renal o la falla hepática
3. Masas pituitarias, diferentes a prolactinomas, que compriman el tallo pueden elevar la prolactina (usualmente <94 ng/dL)
4. Debe descartarse siempre el fenómeno gancho en aquellos tumores grandes (>1 cm), cuando los valores de prolactina no corresponden con el tamaño tumoral. Por ejemplo, un tumor de 4 cm con prolactina de 300 ng/dL puede tener fenómeno gancho, en este caso, la medición de prolactina diluida arrojó un valor de 14.500 ng/dL compatible con el tamaño del tumor. En términos generales, un macroprolactinoma >4 cm debe tener valores mayores a 500 ng/dL.
5. En aquellos pacientes con niveles elevados de prolactina aislados sin ningún síntoma, debe descartarse macroprolactinemia (presencia de prolactina grande-grande que es medible, pero sin manifestaciones clínicas por su bajo poder biológico) realizando la prueba de precipitación con polietilenglicol.
6. Algunas pacientes pueden tener hiperprolactinemia idiopática usualmente asintomática.

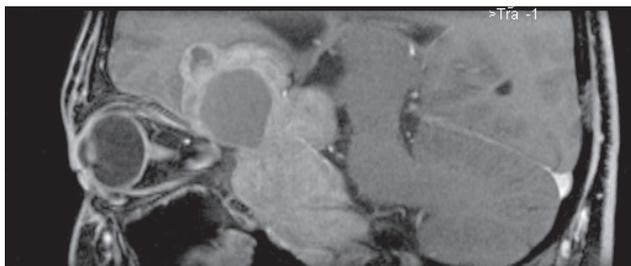
En aquellos pacientes con valores de prolactina elevados (usualmente >100 ng/dL), en presencia de síntomas, el paso siguiente es una resonancia magnética contrastada de encéfalo con énfasis en silla turca. Según el tamaño de la lesión se clasificarán como microprolactinomas (< 1 cm), macroprolactinoma (>1 cm) y prolactinomas gigantes (>4 cm) **(ver figura 1)**. Si hay compresión del quiasma óptico debe

realizarse una evaluación oftalmológica completa incluyendo un examen oftalmológico por el especialista y evaluación de campos visuales. En casos de macroprolactinomas debe descartarse compromiso en la función de otros ejes de la hipófisis y, en particular, considerar la posibilidad de una producción mixta de hormona de crecimiento y prolactinoma. Adicionalmente, debe sospecharse en algunos casos infrecuentes (ej. tumores a temprana edad o con varios familiares comprometidos), la presencia de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, por lo que se recomienda indagar en la historia familiar, los antecedentes de tumores pituitarios, hiperparatiroidismo y tumores pancreáticos como el gastrinoma.

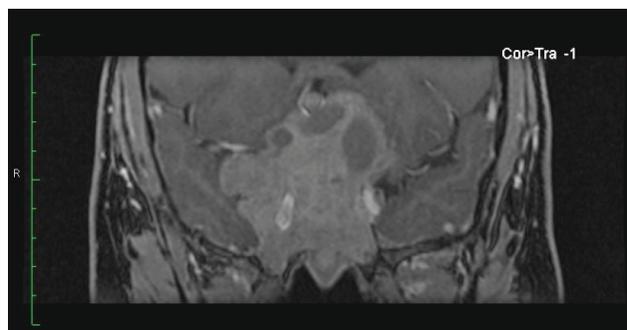
Figura 1. Prolactinoma gigante

Caso clínico:

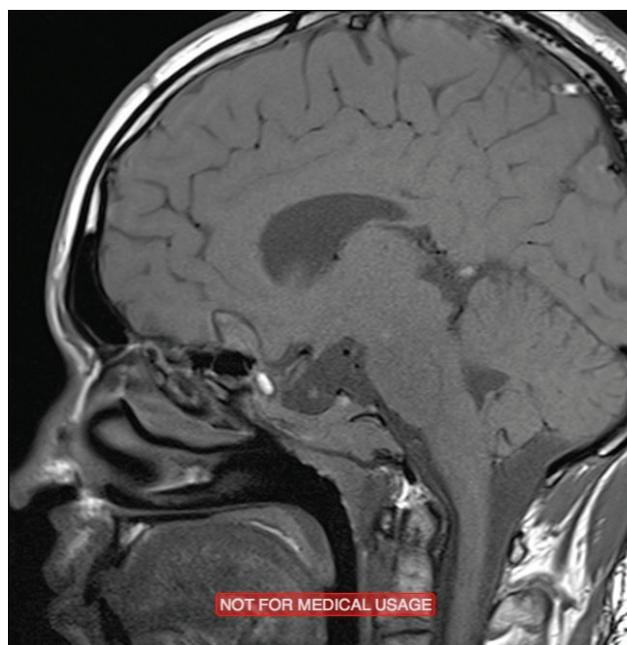
Paciente masculino de 34 años con cefalea y pérdida de la agudeza visual de un año de evolución. El valor de prolactina inicial diluida fue de 31.235 ng/mL (referencia normal <25 ng/mL). Se demostró hipogonadismo hipogonadotrófico asociado y se descartó acromegalia. Se inició manejo con cabergolina 0,5 mg/día vía oral y a los 15 días la prolactina de control estaba en 491 ng/mL. Se realizó control de resonancia a los 21 días de tratamiento que demostró disminución moderada del tamaño del tumor. Luego de siete meses de tratamiento con cabergolina diaria, sin evidencia de fístula de líquido cefalorraquídeo y con valor de prolactina en 4 ng/mL, se disminuyó la dosis a 4 tabletas semanales. El seguimiento imagenológico a los 10 meses demostró disminución marcada del tamaño del tumor (respuesta por Recist 1,1 >50%). En la imagen A y B, se aprecia un gran tumor de la hipófisis con contenido quístico compatible con un prolactinoma gigante y, en la imagen C, el control a los 10 meses.



A. Corte Sagital.



B. Corte coronal.



C. Corte sagital 10 meses en tratamiento con cabergolina.

Fuente: banco personal de imágenes del autor.

Manejo

El prolactinoma es el ejemplo clásico del tumor de la hipófisis que puede manejarse médicamente, incluso el estándar de cuidado en macroprolactinomas o prolactinomas gigantes sigue siendo el uso de medicamentos orales, evitando las complicaciones asociadas a la cirugía de hipófisis.

Las alternativas al tratamiento oral incluyen el uso de anticonceptivos orales para la amenorrea e hirsutismo y la protección ósea en mujeres sin interés obstétrico. El manejo quirúrgico no se recomienda rutinariamente y la radioterapia se usa poco,

dada la radio resistencia del prolactinoma⁽¹⁶⁾. Los objetivos del tratamiento del prolactinoma incluyen la disminución del tamaño del tumor. Los objetivos principales en el macroprolactinoma son: la resolución de los síntomas molestos para el paciente (galactorrea, oligomenorrea), la normalización del estado de hipogonadismo y su efecto deletéreo en el hueso y, finalmente, la obtención de una fecundación exitosa.

Fármacos disponibles: en nuestro medio están disponibles dos medicamentos para el manejo de esta enfermedad: la bromocriptina y la cabergolina. La efectividad de ambos es muy similar, siendo un poco mayor con la cabergolina, fármaco recomendado por la guía de la Sociedad Americana de Endocrinología⁽⁹⁾. La efectividad en diferentes aspectos del prolactinoma de estos medicamentos es la siguiente⁽⁹⁾:

- Reducción del tamaño tumoral: 62% (20 al 100%)
- Mejoría/ Resolución del defecto en los campos visuales: 67% (33 al 100%)
- Resolución de la amenorrea: 78% (40 al 100%)
- Resolución de la infertilidad: 53% (10 al 100%)
- Mejoría en la función sexual: 67% (6 al 100%)
- Resolución de la galactorrea: 86% (33 al 100%)
- Normalización de los valores de PRL: 68% (40 al 100%).

Aunque la bromocriptina es un medicamento muy efectivo con una experiencia grande de seguridad en el embarazo, su tolerancia es pobre en la gran mayoría de pacientes. Los principales efectos adversos incluyen náuseas, vómito e hipotensión postural. Las tabletas son de 2,5 mg y se inicia con $\frac{1}{4}$ de tableta en la noche, luego se incrementa cada tres días la dosis: $\frac{1}{2}$ tableta cada noche, luego $\frac{1}{4}$ en la mañana y $\frac{1}{2}$ en la noche, luego $\frac{1}{2}$ en la mañana y $\frac{1}{2}$ en la noche y así sucesivamente. La dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 7,5 a 10 mg/día, fraccionado en tres dosis. En algunos casos donde la tolerancia oral es mínima se puede utilizar la vía vaginal.

La cabergolina viene en tabletas de 0,5 mg. Su tolerancia es buena. Se puede iniciar con 0,25 a 0,5 mg una o dos veces a la semana e ir titulando según la medición de prolactina hasta una dosis de 2 mg/semana. En algunos pacientes con macroprolactinomas las dosis pueden ser mayores. A la fecha de realización del manuscrito, este medicamento no se encuentra incluido en el Programa Obligatorio de Salud en Colombia. Se ha discutido si el uso crónico de cabergolina puede producir valvulopatía. El uso crónico parece ser seguro, pues las dosis usadas no son tan altas como en otras patologías (ej. Parkinson) donde se ha reportado enfermedad valvular con el uso de este medicamento. Sin embargo, algunos expertos sugieren una ecocardiografía basal⁽⁷⁾. En pacientes con macroadenoma productor de prolactina el tratamiento con el agonista dopaminérgico debe hacerse de forma continua e indefinida.

Cirugía: las indicaciones usuales para el manejo quirúrgico incluyen las siguientes: resistencia o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, compresión del quiasma con compromiso visual sin mejoría con tratamiento médico, apoplejía pituitaria y fístula de líquido cefalorraquídeo⁽⁷⁾. Usualmente, el abordaje es transesfenoidal y se debe realizar por un cirujano experto en cirugía de hipófisis.

Manejo durante el embarazo: la mayoría de las pacientes con prolactinoma que desean embarazo lo logran efectivamente luego del inicio del tratamiento. La conducta recomendada una vez confirmado el embarazo es la suspensión del tratamiento en aquellas pacientes con microprolactinoma, dado que, aunque el tumor puede crecer, el riesgo que sea clínicamente significativo es $<5\%$. Si hay cefalea o compromiso visual debe realizarse una resonancia de silla turca sin contraste y campos visuales. Si se confirma crecimiento del tumor debe reiniciarse el tratamiento. No se recomienda medir la prolactina durante el embarazo pues se encontrará elevada favorecida por las altas concentraciones de los estrógenos durante la gestación. Dado que en los macroprolactinomas hay mayor riesgo de crecimiento, la terapia oral debe continuarse durante toda la gestación e idealmente debe confirmarse previo al embarazo, la involución del tumor. La bromocriptina y la cabergolina son seguras en el embarazo, sin embargo, hay mayor experiencia clínica con bromocriptina.

Seguimiento

Se debe realizar una medición de prolactina un mes luego del inicio de la terapia y luego a criterio del clínico (cada 3 a 6 meses). La resonancia de control se hará al año de tratamiento o en tres meses, si se trata de un macroprolactinoma para asegurar la disminución del tamaño tumoral. En caso de deterioro visual se deben hacer nuevos campos visuales con

control imagenológico del tumor mediante resonancia(9). Solo en aquellos pacientes con microprolactinoma, luego de 24 meses de tratamiento adherente con normalización completa del valor de prolactina y sin evidencia de tumor en la resonancia de hipófisis, se puede suspender el tratamiento y evaluar el comportamiento bioquímico dado que en el 21% de los casos se puede mantener una normalización de la prolactina(7).

Referencias bibliográficas

1. Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear amino acid sequence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(5):1112-5.
2. Guyda JH. Heterogeneity of human growth hormone and prolactin secreted in vitro: Immunoassay and radioreceptor assay correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(5):953-67.
3. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(5):928-35.
4. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
5. Abram M, Brue T, Morange I, Girard N, Guibout M, Jaquet P. [Pituitary tumor syndrome and hyperprolactinemia in peripheral hypothyroidism]. *Ann Endocrinol (Paris).* 1992;53(5-6):215-23.
6. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D, SEEN GdTdNdl. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):308-19.
7. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-8.
8. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3649-60.
9. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
10. Ahuja N, Moorhead S, Lloyd AJ, Cole AJ. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and delusion of pregnancy. *Psychosomatics.* 2008;49(2):163-7.
11. Ahuja N, Vasudev K, Lloyd A. Hyperprolactinemia and delusion of pregnancy. *Psychopathology.* 2008;41(1):65-8.

12. Penta E, Lasalvia A. Delusion of pregnancy in a drug-naïve young woman showing hyperprolactinemia and hypothyroidism: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(6):679.e1-3.
13. Abram F, Linke F, Kalfon A, Tchovelidze C, Chelbi N, Arvis G. [Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia. Apropos of 13 cases]. *Prog Urol*. 1998;8(4):537-41.
14. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003;20(1-2):75-82.
15. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904.
16. Glezer A, Bronstein MD. [Prolactinoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):118-23.

Enfoque del paciente con linfadenopatías

Julio César Valencia Maturana

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Marly Johanna García Sánchez

Médico, Universidad Pontificia Bolivariana

Definición

Fue el zoólogo sueco *Olof Rudbeck* (1630-1702) quien descubrió los ganglios linfáticos. Hoy se sabe que el cuerpo humano tiene aproximadamente 600 ganglios linfáticos encargados, en conjunto con el bazo, las adenoides y las placas de peyers, de depurar antígenos del líquido extracelular como consecuencia de la reacción inflamatoria producida por procesos patológicos en los tejidos; pero solo una cuarta parte de ellos ubicados en las regiones submandibulares, axilares o femorales, pueden ser palpados en personas sanas. Los ganglios linfáticos se consideran patológicos cuando miden >1 cm de diámetro (adenopatías), a excepción de los ganglios linfáticos inguinales que se consideran patológicos >2 cm, los de localización profunda (intratorácicos o intraabdominales) cuando miden >1,5 cm y los epitrocleaes cuando miden >0,5 cm^(1,3).

Epidemiología

Existen pocos datos acerca de la epidemiología de las linfadenopatía en la práctica médica general. La preocupación de los médicos ante un paciente con linfadenopatía, es la posibilidad de que sea maligna. La probabilidad de un carcinoma subyacente, especialmente de cabeza y cuello y de mama, aumenta rápidamente con la edad. En el estudio de *Fijten* et al., en 1988 (estudio holandés), el riesgo de malignidad fue del 4% en los pacientes mayores de 40 años y del

0,4% en los pacientes más jóvenes. La prevalencia de malignidad en las biopsias de ganglios linfáticos realizadas en los centros de referencia se acerca al 60%. En un entorno donde los pacientes fueron referidos por médicos de atención primaria, la prevalencia de malignidad fue del 17%. Sin embargo, en una práctica típica de atención primaria, la prevalencia es mucho menor. En el estudio holandés se estimó que la incidencia anual de linfadenopatía inexplicable es del 0,6% en la población general, de los cuales el 10% se remitió a un subespecialista, el 3,2% requirió biopsia y el 1,1% recibió diagnóstico de malignidad. Dos series de casos (*Williamson* et al., en 1985 y *Allhiser* et al., en 1981) de pacientes con adenopatía en atención primaria apoyan esta baja prevalencia⁽⁴⁾.

Etiologías

Las linfadenopatías pueden ser causadas por una amplia gama de enfermedades y medicamentos. La ubicación de la linfadenopatía a menudo se puede usar para ayudar a identificar etiologías específicas. Se define como localizada cuando compromete solo una cadena ganglionar como el cuello o la axila; estas incluyen el 75% de los casos, casi siempre causada por una enfermedad específica en el área de drenaje; en cambio, se define como generalizada cuando están afectadas dos o más cadenas ganglionares; estas representan el 25% restante y casi siempre indican signo de una enfermedad sistémica^(2,8,11).

Localizadas

La palpación cuidadosa es el método de elección para evidenciar adenopatías y puede ser útil para descartar diagnósticos diferenciales que simulan adenopatías. En el 15% de los casos, la linfadenopatía localizada inexplicable cervical puede deberse a lipomas, quistes dermoides, tiroglosos, sinoviales o de la hendidura branquial. Las costillas cervicales y las calcificaciones ectópicas pueden simular adenopatías supraclaviculares.

Cervicales: los ganglios linfáticos cervicales anteriores son superficiales o profundos al músculo esternocleidomastoideo y los ganglios cervicales posteriores son posteriores al músculo esternocleidomastoideo y anterior al músculo trapecio. Las adenopatías cervicales anteriores son debidas a una variedad de infecciones de la cabeza y el cuello o algunas infecciones sistémicas como el *virus de Epstein-Barr* (VEB), *citomegalovirus* (CMV) o la toxoplasmosis. La linfadenopatía cervical posterior puede ocurrir con infección por VEB, tuberculosis, linfoma o cáncer de cabeza y cuello. La infección por *Bartonella henselae*, el agente de la enfermedad por arañazo de gato también puede presentarse como múltiples adenopatías cervicales. Cuando la adenopatía cervical es gigante y se acompaña de síntomas B, el diferencial se acota al Linfoma Burkitt y a la enfermedad de Rosai-Dorfmann.

Preauricular: drenan la conjuntiva, el canal auditivo y el cuero cabelludo anterior y temporal. Por lo general, se agrandan en conjuntivitis de origen viral o bacteriano. El síndrome oculoglandular de Parinaud se refiere a una conjuntivitis granulomatosa unilateral infrecuente que afecta a la conjuntiva bulbar o palpebral. La enfermedad por arañazo de gato representa la mayoría de los casos, aunque otras causas bacterianas y fúngicas se identifican con menos frecuencia.

Retroauricular: estos ganglios, junto con los suboccipitales, generalmente se afectan en la infección por rubéola. La adenopatía puede preceder a la erupción. Sin embargo, lo más común es que se observen en infecciones bacterianas o micóticas del cuero cabelludo de la región parietotemporal.

Suboccipitales: reciben drenaje desde el cuero cabelludo posterior y están comúnmente involucrados en infecciones bacterianas o por hongos.

Supraclavicular: la linfadenopatía supraclavicular se asocia con un alto riesgo de malignidad. En el estudio de *Chau et al.*, en 2003, se encontró malignidad entre el 34 y el 50% de los pacientes con esta presentación; el riesgo fue mayor en los mayores de 40 años. La adenopatía supraclavicular derecha está asociada con cáncer en el mediastino, los pulmones o el esófago. La adenopatía supraclavicular izquierda (*ganglio de Virchow*) sugiere malignidad abdominal (estómago, vesícula biliar, páncreas, riñones, testículos, ovarios, linfoma o próstata).

Axilar: reciben drenaje del brazo, la pared torácica y la mama. Las infecciones, incluida la enfermedad por arañazo de gato, son causas comunes de linfadenopatía axilar. En ausencia de lesiones en las extremidades superiores, a menudo se encuentra cáncer. En una serie de *Andrade et al.*, en 1996, de 31 pacientes con adenopatías axilares aisladas, nueve tuvieron cáncer de mama (cinco en la mama contralateral) y nueve tuvieron metástasis de otros sitios (LR 9,3). Los implantes mamarios de silicona pueden causar linfadenopatía supraclavicular y axilar; Los ganglios regionales tienen una reacción de cuerpo extraño inflamatorio a las partículas de silicona.

Epitroclear: normalmente no son palpables, por lo tanto, cuando se palpan siempre son patológicos. El diagnóstico diferencial incluye infecciones del antebrazo o mano, linfoma, sarcoidosis, tularemia y sífilis secundaria. En regiones de alta prevalencia de VIH, la palpación de un ganglio en esta localización (>0,5 cm) puede predecir la seropositividad para VIH (LR 4,5)

Inguinal: a menudo son palpables en la región inguinal en personas sanas, quizás porque el trauma crónico y la infección son tan comunes en las extremidades inferiores. La linfadenopatía inguinal generalmente es causada por infección de las extremidades inferiores, enfermedades de transmisión sexual (chancroide, linfogranuloma venéreo, herpes genital, sífilis), cáncer o infección por *Sporotrix schenckii* (posterior al trauma vegetal). En la serie de *Zaren*

et al., en 1978, de 2.232 pacientes con ganglios inguinales malignos, el sitio primario en orden descendente de frecuencia fue la piel de las extremidades inferiores, el cérvix, la vulva, la piel del tronco, el recto, el ano, el ovario y el pene.

Umbilical: conocido como el nódulo de la *Hermana Mary Joseph*. Aunque en sentido estricto no es una adenopatía, su palpación debe hacer pensar en malignidad intrabdominal o pélvica.

Generalizadas

Infección por VIH: la linfadenopatía es común en la infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La adenopatía no dolorosa que afecta principalmente los ganglios axilares, cervicales y occipitales se desarrolla en la mayoría de los individuos durante la segunda semana de infección sintomática aguda por VIH, concomitante con la aparición de una respuesta inmune específica al VIH. Los nodos disminuyen de tamaño después de la presentación aguda, pero un grado modesto de adenopatía tiende a persistir.

Infección por micobacterias: las infecciones micobacterianas pueden presentarse con linfadenopatía aislada, especialmente en el cuello (que cuando se fistuliza y produce secreción caseosa y cicatriz lineal se conoce como escrófula). *M. tuberculosis* es la causa habitual en adultos; otras micobacterias, como *M. avium complex* y *M. scrofulaceum*, son responsables de la mayoría de los casos en niños. Sospechar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* o micobacterias atípicas cuando se desarrollan múltiples adenopatías cervicales durante semanas o meses y se vuelven fluctuantes sin inflamación o sensibilidad significativas y, ocasionalmente se asocia con fiebre.

Mononucleosis infecciosa: la mononucleosis infecciosa clásica se caracteriza por la tríada de fiebre moderada a alta, faringitis y linfadenopatía. Las adenopatías suelen ser simétricas e involucran los ganglios cervicales posteriores más que los anteriores. También puede haber linfadenopatía en las áreas axilar e inguinal, lo que ayuda a distinguir la mononucleosis infecciosa de otras causas de faringitis. Los

ganglios tienen forma de riñón y pueden ser grandes. La linfadenopatía alcanza su punto máximo en la primera semana y luego disminuye gradualmente en dos o tres semanas. Las causas infecciosas de las enfermedades similares a la mononucleosis incluyen el CMV, herpes virus humano 6, VIH, adenovirus, virus herpes simple, *Streptococcus pyogenes* y *Toxoplasma gondii*.

Lupus eritematoso sistémico (LES): ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES. Los ganglios suelen ser blandos, no densos, varían en tamaño desde 0,5 hasta varios centímetros y se detectan en las áreas cervical, axilar e inguinal. La linfadenopatía se observa con más frecuencia al comienzo de la enfermedad o en asociación con una exacerbación. Las adenopatías también pueden ser el resultado de una infección o una enfermedad linfoproliferativa asociada al LES; cuando hay infecciones, es más probable que las adenopatías sean sensibles. Una prueba positiva de anticuerpos antinucleares es altamente sensible para LES, aunque no es específica. Las pruebas de anticuerpos contra el ADN anti-doble cadena y anti-Smith son más específicas.

Medicamentos: varios pueden causar la enfermedad del suero, que se caracteriza por fiebre, artralgias, erupción cutánea y linfadenopatía generalizada. La fenitoína puede causar linfadenopatía generalizada en ausencia de una reacción de enfermedad del suero (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Medicamentos que causan linfadenopatías

Alopurinol
Atenolol
Captopril
Carbamazepina
Cefalosporinas
Sales de Oro

Hospitalización

Enfoque del paciente con linfadenopatías

Hidralazina
Penicilina
Fenitoina
Primidona
Pirimetamina
Quinidina
Sulfonamida
Sulindac

Fuente: tomado de Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903.

Sarcoidosis: afecta con mayor frecuencia al pulmón, pero hasta el 30% de los pacientes presentan manifestaciones extratorácicas. La linfadenopatía periférica está presente hasta en el 40% de los pacientes. Los pacientes suelen tener linfadenopatía en las imágenes (en la mayoría de los casos, mediastino hiliar o paratraqueal). Los síntomas respiratorios comunes que se presentan incluyen tos, disnea y dolor en el pecho; estos síntomas suelen ir acompañados de fatiga, malestar general, fiebre y pérdida de peso. La ausencia de hallazgos pulmonares y la ausencia de granulomas en el espécimen de ganglio linfático-biopsia descartan efectivamente este diagnóstico.

Linfoma: las dos categorías son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. La fiebre, las linfadenopatías y la esplenomegalia se pueden observar en muchos linfomas. La mayoría de los linfomas se presentan de forma subaguda durante un período de semanas a meses. Los pacientes con linfoma de Hodgkin suelen presentar una linfadenopatía subaguda en el cuello y el tórax que progresa a regiones contiguas, con o sin síntomas B (es decir, fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso). Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis, linfopenia, anemia microcítica, hipoalbuminemia

y elevación de la de sedimentación de eritrocitos (VSG). Se caracteriza patológicamente por la presencia de células malignas de Reed-Sternberg. La mayoría de los linfomas no Hodgkin son de origen de células B y, el diagnóstico suele ser sencillo en el examen de una muestra de biopsia por escisión de un ganglio linfático afectado. Los subtipos de linfoma no Hodgkin se clasifican según la célula de origen: células B, T o NK. El comportamiento clínico de estos cánceres varía de indolente (linfoma folicular, tricoleucemia, linfoma linfocítico de célula pequeña, linfoma de zona marginal) a altamente agresivo. Los pacientes con linfoma de células T agresivo, suelen presentar síntomas sistémicos prominentes y compromiso extranodal. El linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de Burkitt y el linfoma del manto variedad blastoide, se asocian con linfadenopatía de rápido crecimiento, con o sin síntomas B, pero es poco frecuente la alteración de las pruebas de laboratorio indicativas de inflamación.

Causas menos comunes

Enfermedad de Castleman: se puede dividir en variantes unicéntricas y multicéntricas; también existe enfermedad idiopática y enfermedad asociada con el herpesvirus humano 8 en pacientes con VIH. Los pacientes pueden presentar síntomas B, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de la PCR y la VSG. Para el diagnóstico se requiere de linfadenopatías y características histopatológicas típicas en la histopatología. Puede ser difícil de distinguir del linfoma angioinmunoblástico de células T desde el punto de vista clínico.

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: es una condición rara y benigna de causa desconocida que se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y, generalmente se caracteriza por linfadenopatía cervical (puede ser más generalizada) y fiebre. Es importante señalar dos puntos sobre el diagnóstico patológico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Primero, la enfermedad puede diagnosticarse erróneamente como linfoma de células T. El diagnóstico de un linfoma de células T en un paciente menor de 35 años, debe considerarse sospechoso de esta entidad patológica. En segundo lugar, es virtualmente imposible distinguir la enfermedad de Kiku-

chi-Fujimoto del LES en una muestra de biopsia de un ganglio linfático, por lo tanto, se recomiendan pruebas serológicas para LES en todos los pacientes con resultados de biopsia que sugieran la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Enfermedad de Kawasaki: aunque es una enfermedad poco frecuente, es la causa más frecuente de vasculitis infantil. Este síndrome está asociado con fiebre, linfadenopatía cervical y una variedad de síntomas como conjuntivitis, mucositis, erupción cutánea y aneurismas de la arteria coronaria.

Linfoma angioinmunoblástico de células T: es el segundo linfoma periférico de células T más común. La edad media al inicio de la enfermedad es de 65 años. Es una enfermedad de inicio rápido. A diferencia de otros linfomas no Hodgkin, esta enfermedad se presenta con linfadenopatía difusa, fiebre y una erupción maculopapular difusa pruriginosa, simulando una enfermedad infecciosa. La esplenomegalia está presente en poco más de la mitad y pueden aparecer citopenias como anemia y trombocitopenia. Se asocia con plasmocitosis e hipergammaglobulinemia policlonal (hasta en el 80%, lo que contribuyó a la descripción original de esta entidad como *linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia*). Los síntomas B y las manifestaciones autoinmunes son características comunes.

Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4): es una afección mediada por el sistema inmune que compromete órganos como glándulas exocrinas (salivales y páncreas) y hallazgos histológicos característicos en la biopsia similar a un tumor, incluida la infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas y un patrón específico de fibrosis. Ocurre más comúnmente en hombres de mediana edad y mayores. La linfadenopatía suele ser generalizada o localizada. El diagnóstico a partir de una biopsia de ganglio linfático puede ser difícil porque los ganglios linfáticos a menudo carecen del grado de fibrosis estoriforme que se observa en otros órganos afectados.

Diagnóstico diferencial

Existe una nemotecnia práctica para clasificar las posibles etiologías de las linfadenopatías, usando el acrónimo CHICA-

GO (en inglés) que traducen(4):

- C:** Cancers/cáncer: malignidades hematológicas como LH, LNH, leucemia, metástasis de cáncer de mama, pulmón, riñón y otros.
- H:** Hipersensitivity syndrome/síndrome de hipersensibilidad: enfermedad del suero y medicamentos.
- I:** Infections/infecciones: virales (VEB, CMV, VIH), bacterianas (TB), Rickettsia, parásitos, hongos.
- C:** Connective tissue disorders/enfermedad del tejido conectivo: LES, AR, dermatomiositis.
- A:** Atypical lymphoproliferative disorders/desórdenes linfoproliferativos atípicos: enfermedad de Castleman, granulomatosis con poliangeítis sin eosinofilia.
- G:** Granulomatous/enfermedad granulomatosa: histoplasmosis, infección por mycobacterias, criptococosis, enfermedad por arañazo de gato, silicosis.
- O:** Others/otros.

Enfoque diagnóstico

La manera más sencilla para enfocar un paciente con linfadenopatía se resume en tres pasos: determinar una condición obvia que explique su presencia con una historia clínica completa, evaluar las características al examen físico y determinar si se requiere biopsia(2,8,11).

Historia clínica: en un paciente con linfadenopatía debe centrarse en lo siguiente:

En la identificación del paciente, su edad, género y raza pueden ayudar a centrarse en posibilidades diagnósticas. Así en los niños rubéola, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, en mujeres jóvenes LES, enfermedad de Kikuchi, en hombres jóvenes linfoma Hodgkin, TB y VIH, en ancianos cáncer y linfomas no Hodgkin y en afrodescendientes la sarcoidosis.

Localización de signos o síntomas que sugieran infección o malignidad. Las exposiciones que probablemente estén asociadas con una infección como el rasguño de gato (enfermedad de rasguño de gato), la mordedura de ratas (Sodoku), el contacto con liebres y conejos (tularemia), la carne poco cocida (toxoplasmosis), y la picadura de garrapata (enfermedad de Lyme), en los pacientes que viajan a áreas con altas tasas de infección endémica y que tienen comportamiento de alto riesgo (conducta sexual, uso de drogas inyectables). Síntomas constitucionales como fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso que sugieren tuberculosis, linfoma u otra neoplasia maligna; la fiebre suele acompañar a las linfadenopatías en la mayoría de las etiologías infecciosas. En los casos de uso de medicamentos que pueden causar linfadenopatía y los viajes al extranjero deben extender el diagnóstico diferencial a enfermedades que de otra manera no ocurren localmente. El curso temporal de la adenopatía también puede ayudar a reducir las posibilidades de diagnóstico. Sin embargo, es posible que los pacientes no noten cuándo se produjo la adenopatía.

Examen físico: todos los grupos de ganglios linfáticos deben examinarse teniendo en cuenta las siguientes características:

- **Localización:** la linfadenopatía localizada sugiere causas locales, aunque algunas enfermedades sistémicas como la peste bubónica, la tularemia y los linfomas agresivos pueden presentarse con adenopatía local. La adenopatía generalizada suele ser una manifestación de enfermedad sistémica. La cuenca de drenaje de los ganglios linfáticos afectados debe examinarse cuidadosamente para detectar una lesión cutánea. Los diagnósticos diferenciales de una lesión cutánea con adenopatía asociada incluyen la enfermedad por arañazo de gato, la esporotricosis, la infecciones por *Rickettsia*, la tularemia ulceroglandular y la infección por *Mycobacterium marinum*.
- **Tamaño:** los ganglios linfáticos anormales generalmente son >1 cm de diámetro. En la serie de Pangalis et al., en 1993, ningún paciente con ganglio linfático <1 cm tuvo cáncer, en comparación con el 8 y el 38% de los pacientes con ganglios de 1 a 2,25 cm y en los >2,25 cm, respectivamente.

- **Consistencia:** los ganglios duros se encuentran en los cánceres; los ganglios firmes y gomosos se encuentran en los linfomas y en la leucemia crónica; los ganglios en la leucemia aguda tienden a ser más suaves.
- **Fijación:** los ganglios linfáticos normales pueden moverse libremente en el espacio subcutáneo. Los ganglios anormales asociados a cánceres se pueden fijar a los tejidos adyacentes; también pueden fijarse entre sí (conglomerados) mediante los mismos procesos.
- **Sensibilidad:** sugiere aumento reciente y rápido que ha puesto a los receptores del dolor en la cápsula bajo tensión. Esto ocurre típicamente con procesos inflamatorios, pero también puede resultar de hemorragia en un ganglio, estimulación inmunológica y malignidad.

También se debe realizar un examen físico completo para buscar signos de enfermedad sistémica. Por ejemplo, la esplenomegalia asociada sugiere linfoma, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia aguda, leucemia prolinfocítica o mononucleosis infecciosa.

Las erupciones en piel deben hacer pensar en rubéola (rash súbito cefalocaudal), sífilis (chancro), enfermedad del suero (rash morbiliforme), VIH (Kaposi y otros oportunistas), linfomas con compromiso cutáneo (paniculitis), y sarcoidosis (eritema nodoso). Las mialgias pueden indicar toxoplasmosis o polimiositis. La presencia de pérdida de peso y la fiebre deben hacer pensar en enfermedades sistémicas importantes (tuberculosis, histoplasmosis, linfomas y cáncer sólido).

Laboratorio

Hemograma: la presencia de linfocitosis (más de 50% de los leucocitos) con al menos 10% de linfocitos atípicos (células de Downey), sugieren mononucleosis infecciosa; los blastos en el extendido de sangre periférica también sugieren leucemia aguda, por lo que, en algunos casos, su presencia requiere complementar con aspirado y biopsia de médula ósea. La linfocitosis también se puede observar en enfermedades autoinmunes, leucemia (especialmente la

linfoide crónica) y tuberculosis. Un incremento en el conteo total >50.000 leucocitos, indica reacción leucemoide visto en respuesta a infecciones como el VIH, la salmonelosis y los síndromes linfoproliferativos. Si se registra anemia apoya el diagnóstico de una enfermedad sistémica de base como leucemia aguda y si se acompaña con linfopenia puede sugerir infección por VIH y LES. La eosinofilia se puede asociar a enfermedad de Kimura(2,8,11).

Reactantes de fase aguda: la PCR, la VSG y el fibrinógeno tienen poca utilidad, pues a pesar de ser estudios sensibles son pocos específicos debido a que pueden estar alterados en múltiples condiciones. En el LES y los linfomas existe elevación marcada de la VSG en comparación con la PCR(2,8,11).

Lactato deshidrogenasa y ácido úrico: tampoco son específicos, pero su valor muy elevado puede relacionarse con linfoma, puesto que indica alto recambio celular(2,8,11).

Serología para detección de enfermedades infecciosas: todos los pacientes deben tener prueba de VIH tipo ELISA, los demás estudios como VDRL, serología para VEB, CMV y toxoplasma, según la sospecha clínica(2,8,11).

Otros estudios: la prueba de tuberculina, los anticuerpos antinucleares, el anti-DNA, el factor reumatoide, el complemento y la electroforesis de proteína, según la condición del paciente(2,8,11).

Imágenes

Ecografía de tejidos blandos: permite acceder al número, tamaño, sitio, forma, márgenes y estructura interna de los ganglios en regiones superficiales como el cuello y zonas periféricas; cuando se realiza con doppler permite evaluar el patrón vascular, el desplazamiento de la vascularidad, la resistencia vascular y el índice de pulsabilidad; los ganglios redondos se ven en malignidad y los alargados en infecciones; la resistencia vascular mayor de 0,8 y el índice de pulsabilidad >1,5 son característicos de malignidad. Otras características ecográficas que determinan malignidad son: la hipocogenicidad, la ausencia de hilio, las lesiones

redondas y afiladas, la distribución de la perfusión periférica y, la relación entre la medida longitudinal y transversal del ganglio (L/T <2) tiene sensibilidad y especificidad del 95% para la detección de malignidad en cáncer de cabeza y cuello. Microcalcificaciones se pueden detectar en el carcinoma papilar de tiroides (50 a 69% de los casos) y en ganglios axilares metastásicos de cáncer de mama(9).

TAC o IRM: son útiles para evaluar el tórax, la cavidad abdominalopélvica o los sitios donde las lesiones son profundas y, observar cortes transversales de las imágenes; con el uso de contraste permite detectar ganglio centinela y además, dada su amplia exploración anatómica, determina no solo la morfología del ganglio, sino también la alteración primaria (neoplasia); son los estudios indicados cuando hay evidencia de otros signos o síntomas con compromiso organoespecífico o cuando el estudio previo de un ganglio ha arrojado algún resultado que obliga a descartar extensión, más no como evaluación inicial de un ganglio único. Los linfomas además pueden generar hepatoesplenomegalia que puede detectarse si en el examen físico inicial pasaron desapercibidas. La presencia de adenopatías hiliares pulmonares de ubicación bilateral con o sin enfermedad intersticial debe hacer sospechar sarcoidosis. La aparición de adenopatías mediastinales debe hacer pensar en tuberculosis, histoplasmosis o en cánceres metastásicos(3).

FDG-PET/CT: es un estudio de imagen nuclear basado en las anomalías metabólicas presentes en tejidos sometidos a una condición de estrés, evidenciadas por el aumento de la captación de la FDG (fluorodesoxiglucosa), que es progresivamente atrapado en las células que presentan una mayor tasa de glicólisis, con sobreexpresión del transportador de membrana GLUT-1 y carente de glucosa-6-fosfatasa. Es útil en la estadificación ganglionar en muchas neoplasias malignas como linfomas, cáncer de células no pequeñas de pulmón, carcinoma escamocelular, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello, alcanzando sensibilidad y especificidad cercana al 90%; sin embargo, su utilidad se basa en la localización de las lesiones más que en su caracterización y el seguimiento, ya que la negativización de imágenes, después de pocos ciclos de quimioterapia, indica quimiosensibilidad del tumor y se asocia con mejores tasas de supervivencia. Hay que tener en cuenta que, en condiciones inflamatorias e

infecciosas, se puede acumular el trazador haciendo que la distinción no sea tan sencilla; además, ciertos ganglios pueden ser falsos negativos para el trazador, dependiendo del tipo de neoplasia y del tamaño cuando es menor de 1 cm que impide ser detectado⁽⁶⁾.

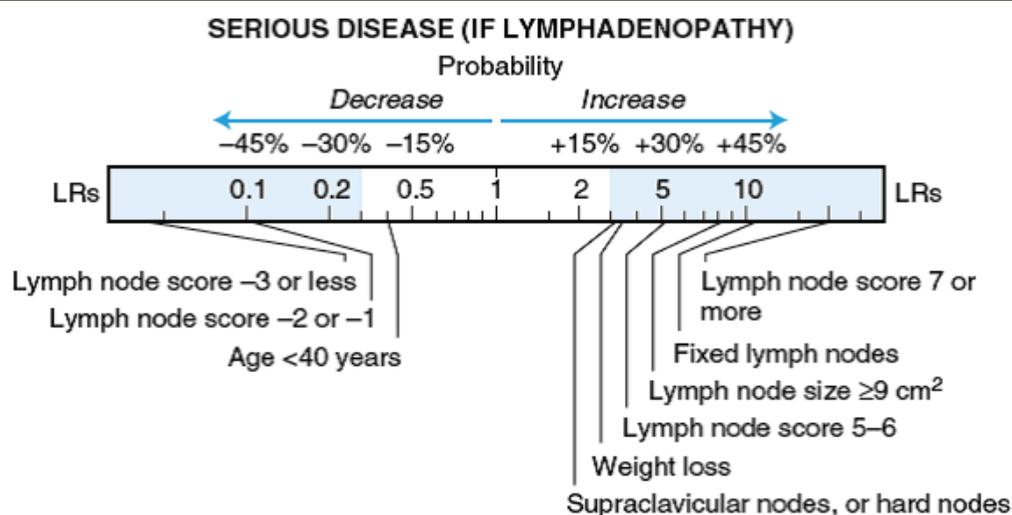
Elastografía: es una técnica económica y no invasiva, útil para la detección de propiedades específicas en los tejidos que sugieren malignidad. El principio de este estudio se fundamenta en la elasticidad (dureza), una característica mecánica del tejido que impide su desplazamiento cuando es sometido a presión, una condición que varía de acuerdo con los diferentes tipos de tejidos (grasa, colágeno, etc.) y según los diferentes estados patológicos en el mismo (inflamación, malignidad). La técnica se interpreta de acuerdo con la proyección de una imagen que emite colores en orden ascendente proporcional a la dureza del tejido, así: rojo, amarillo, verde y azul. Su papel en la evaluación de linfadenopatías está determinada por el valor que tiene para diferenciar entre lesiones reactivas vs. metastásicas. Se ha desarrollado un score basado en la combinación de colores para determinar la probabilidad de malignidad. En el estudio de Okasha et al., en 2014, se comparó la sensibilidad de la ecografía con la elastografía y el uso combinado de ambas técnicas para dife-

renciar entre el ganglio maligno y el benigno, con la biopsia o seguimiento a 12 meses; encontraron que la especificidad de la elastografía para predecir malignidad es del 100% con un score de 4, que los ganglios metastásicos tiene un score de 3 a 4 y, que lo ganglios benignos un score de 1 a 2⁽³⁾.

Biopsia

Biopsia de ganglio linfático: se sugiere que los ganglios con tamaño >1 cm deben ser biopsiados; sin embargo, los pacientes con ganglios de cualquier tamaño en los que existe una preocupación por una enfermedad maligna deben someterse también a biopsia. Predecir qué pacientes requieren una biopsia ha sido evaluado en diferentes estudios. En el estudio de *Vassilakopoulos et al.*, en el 2000, encontraron seis variables independientes que definen la necesidad de biopsia con escisión: edad >40 años, ausencia de dolor, tamaño del ganglio >1 cm, prurito generalizado, localización supraclavicular y textura fibrosa (**ver figura 1**). Hay varias opciones disponibles para el examen directo de los ganglios linfáticos anormales⁽⁷⁾. El modo de la biopsia dependerá de dónde se encuentre la linfadenopatía y los diagnósticos sospechosos:

Figura 1. Probabilidad que la linfadenopatía sea de origen neoplásico



Fuente: tomado de McGee S, editor. Evidence-based physical diagnosis. 4a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2017.

Biopsia escisional abierta: considerada la prueba de oro; para el diagnóstico de linfoma alcanza una sensibilidad del 63%; se realiza sin ingreso hospitalario y bajo anestesia local. El ganglio más anormal se selecciona si hay varios grupos de nodos involucrados. Si no predomina ninguno, la elección en orden de preferencia es supraclavicular, cuello, axila e ingle; las dos últimas tienen riesgo de daño a las estructuras neurovasculares; el patólogo debe saber de antemano que se realizará una biopsia de ganglios linfáticos, de modo que se realicen todos los estudios pertinentes, como ejemplo, cuando se sospeche linfoma se deben realizar estudios especiales con técnicas de inmunohistoquímica, citogenética y técnicas de biología molecular(10).

Aspiración con aguja fina (BACAF): es más útil cuando se busca la recurrencia de un proceso maligno previo, con sensibilidad del 82 al 96%, y puede ser más alta si se usa en conjunto con la inmunohistoquímica y la citometría de flujo para el diagnóstico de linfoma. Sus mayores limitaciones son: obtener la cantidad de muestra suficiente y la falta de información sobre la arquitectura, por lo que tiene alta tasa de falsos negativos para el diagnóstico de linfoma. En el estudio de *Hehn et al.*, en 2004, solo 27 de 93 intentos (27%) de aspiración con aguja fina para el diagnóstico inicial de linfoma dieron como resultado un diagnóstico histológico específico y completo(10).

Biopsia con aguja gruesa (tru-cut): la clasificación del linfoma depende cada vez más de las características inmunofenotípicas, genéticas y moleculares del tumor, además de la arquitectura del tejido. La biopsia con aguja gruesa proporciona tejido para estudios especiales y cierta información sobre la arquitectura nodal y es una alternativa económica, y de morbilidad relativamente baja en comparación con la biopsia abierta en los pacientes con sospecha de linfoma en los que no se puede acceder fácilmente al nódulo intacto. Su sensibilidad guiada por ecografía para el diagnóstico de linfoma alcanza del 76 al 100%(10).

La histopatología puede reportar los siguientes hallazgos: hiperplasia folicular (células B en el centro germinal) en in-

fecciones, enfermedades autoinmunes y reacciones inespecíficas, hiperplasia paracortical (células T en la región paracortical) en infecciones, reacciones a medicamentos y reacciones inespecíficas, hiperplasia sinusal (histiocitos en los senos medular y cortical) en enfermedades inflamatorias y malignas, inflamación granulomatosa (formación de granuloma histiocítico) en TB y sarcoidosis y, linfadenitis aguda (infiltrados por PMN neutrófilos) en infecciones bacterianas o en reacciones a medicamentos. La necrosis paracortical sin infiltración neutrofílica sugiere enfermedad de Kikuchi mientras que la hiperplasia sinusoidal se observa en la enfermedad de Castleman(7).

Se debe tener en cuenta que si la sospecha es de una enfermedad infecciosa (tuberculosis o histoplasmosis), se deben tomar dos muestras escisionales del ganglio y rotularse para patología (en formalina) y además para microbiología (en solución salina) y, en este último espécimen, realizar cultivos para piógenos, hongos y micobacterias con pruebas moleculares si es el caso.

Tratamiento

El tratamiento por seguir depende de la etiología subyacente. Generalmente, si no hay características sugestivas de malignidad, se debe observar durante 3 a 4 semanas la evolución del ganglio, ya que la mayoría pueden tener resolución autónoma, evitando la realización de estudios invasivos. En el seguimiento, si pasa más de este tiempo, se debe definir la necesidad de tomar biopsia para llegar al diagnóstico y definir la conducta. El uso de antibióticos empíricos y de esteroides no están indicados ante la sospecha de condiciones infecciosas, inflamatorias o autoinmunes, ya que pueden alterar la interpretación del resultado de la patología y no tener un diagnóstico definitivo que cambiaría el pronóstico. Por último, las adenopatías pueden generar compresiones de estructuras subyacentes con complicaciones (necrosis de adenopatías gigantes, síndrome de vena cava superior, trombosis venosa) que pueden requerir de un tratamiento específico(4).

Referencias bibliográficas

1. McGee S, editor. Evidence-based physical diagnosis. 4a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2017.
2. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903.
3. Okasha HH, Mansour M, Attia KA, Khattab HM, Sakr AY, Naguib M, et al. Role of high resolution ultrasound/endosonography and elastography in predicting lymph node malignancy. *Endosc Ultrasound*. 2014;3(1):58-62.
4. Zuluaga-Quintero M. Enfoque del paciente con adenopatías. Documento procedente del Simposio de Residentes de Medicina Interna UPB; 2014 oct. 17; Medellín, Colombia; 1:51-75.
5. Ray A, Muse VV, Boyer DF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2013: a 30-year-old man with fever and lymphadenopathy. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2333-43.
6. Nose H, Otsuka H, Otomi Y, Terazawa K, Takao S, Iwamoto S, Harada M. Correlations between F-18 FDG PET/CT and pathological findings in soft tissue lesions. *J Med Invest*. 2013;60(3-4):184-90.
7. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. *Mod Pathol*. 2013;26 Suppl 1:S88-96.
8. Motyckova G, Steensma DP. Why does my patient have lymphadenopathy or splenomegaly? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(2):395-408.
9. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World J Surg Oncol*. 2011;9:29.
10. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3046-52.
11. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):723-32.
12. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(5):338-47.

Enfoque del paciente con tirotoxicosis

Carlos Alfonso Builes Barrera

Internista, especialista en endocrinología
 Docente del Departamento de Medicina Interna,
 Universidad de Antioquia

El exceso de hormona tiroidea circulante y sus manifestaciones clínicas se denomina tirotoxicosis. Cuando esta se debe al exceso de la producción por hiperfunción tiroidea se denomina hipertiroidismo⁽¹⁾.

La tirotoxicosis puede clasificarse en dos grandes grupos:

Tirotoxicosis hipertiroidea (hipertiroidismo):

hay aumento de la producción de hormona tiroidea desde la tiroides. Esta puede originarse por estimulación de la tiroides mediada por auto anticuerpos (enfermedad de Graves), tejido tiroideo autónomo (adenoma autónomo, bocio

multinodular tóxico) o heterotópico (Struma ovarii, cáncer de tiroides metastásico) y por secreción excesiva de TSH (adenoma de hipófisis).

Tirotoxicosis no hipertiroidea: la glándula tiroides no tiene aumentada su producción hormonal. Existe la liberación de hormona tiroidea preformada (tiroiditis) o consumo exógeno de la hormona tiroidea.

Los pacientes con hipertiroidismo primario se benefician del uso de antitiroideos, mientras que los pacientes con tiroiditis subaguda se perjudican con su uso⁽²⁾ (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Causas de tirotoxicosis

Tirotoxicosis hipertiroidea Hipertiroidismo	Tirotoxicosis no hipertiroidea
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo primario autoinmune) Adenoma tóxico (enfermedad de Plumer) Bocio multinodular tóxico	Tiroiditis Iatrogénica: consumo de hormona tiroidea Tiroiditis actínica
Otras: Hipertiroidismo central (adenoma pituitario) Struma ovarii. Cáncer de tiroides metastásico (folicular) Producción excesiva de β hCG (mola, coriocarcinoma, hipermesis gravídica)	Otras: Hamburguer tirotoxicosis

Fuente: tomado de Builes Barrera CA. Enfoque diagnóstico del paciente con tirotoxicosis. En: Aspectos claves: tiroides. 1a. ed. Medellín: CIB Fondo Editorial; 2016.

Epidemiología

De acuerdo con el estudio NHANES III, su prevalencia es de 1,2% en población estadounidense (3,4). La enfermedad de Graves es la primera causa en importancia (60 a 80%), seguido por el bocio multinodular con ganancia de autonomía (20 a 50%), la tiroiditis (10 a 20%) y el adenoma autónomo (3 a 5%). La prevalencia varía en los reportes dependiendo de poblaciones con suficiencia o deficiencia de yodo(2,5).

En adultos jóvenes, la primera causa de tirotoxicosis es la enfermedad de Graves, y la tiroiditis, la segunda en frecuencia. En los ancianos es más prevalente el bocio multinodular tóxico, seguido del adenoma tiroideo, siendo la enfermedad de Graves una condición rara de inicio en el adulto mayor.

Antes de revisar el enfoque diagnóstico, es necesario revisar algunos aspectos básicos de las causas más frecuentes.

Tirotoxicosis hipertiroidea

Enfermedad de Graves: es la causa más frecuente de hipertiroidismo, siendo 5 a 10 veces más prevalente en mujeres y con pico de incidencia entre los 20 y 40 años. Es un trastorno autoinmune, en el cual, se producen auto anticuerpos contra el receptor de TSH en la glándula tiroides estimulando su función. Existe una clara tendencia familiar, con antecedente presente en la mitad de los pacientes y asociación con otras enfermedades autoinmunes(6,7). Los hallazgos clínicos más característicos son el bocio difuso, hipercaptante en forma difusa en la gammagrafía de tiroides, el exoftalmos clínicamente evidente (20 a 40% casos) y la dermatopatía (edema pretibial) en miembros inferiores, que cuando aparece se asocia con oftalmopatía ya establecida. La triada clásica de exoftalmos, bocio y dermatopatía se presenta en menos del 5% de los casos(1,8,9).

Bocio multinodular: es una condición prevalente en ancianos y en áreas deficientes de yodo. Con frecuencia se trata de un bocio de larga evolución, con múltiples nódulos, que en algún momento ganan autonomía, tornán-

dose hiperfuncionantes. Los síntomas pueden ser menos floridos y de inicio más insidioso. Su presentación puede debutar o empeorar con exposición a grandes contenidos de yodo como los medios de contraste o la amiodarona (cada tableta aporta 500 veces la cantidad diaria necesaria). El patrón gammagráfico es de áreas hiper, iso o hipocaptantes mezcladas en la glándula tiroidea(10).

Adenoma tóxico: es más frecuente entre los 30 y 50 años, con predominio en mujeres. Se trata de un nódulo tiroideo único por palpación y que es autónomo e hiperfuncionante (en la gammagrafía de tiroides). La posibilidad de malignidad es muy rara en este tipo de nódulos(11).

Tirotoxicosis no hipertiroidea

Tiroiditis: es un proceso de inflamación de la glándula tiroides, que genera destrucción de los folículos y liberación de hormona tiroidea preformada. Según su etiología puede clasificarse en tiroiditis subaguda o de Quervain (*post infección viral*), tiroiditis silente, y tiroiditis posparto (tiroiditis linfocítica- autoinmune), tiroiditis aguda o supurativa, tiroiditis inducida por medicamentos (amiodarona, litio). La tiroiditis subaguda puede sospecharse por dolor cervical, a veces irradiado a los dientes o el oído y elevación de la velocidad de sedimentación; no necesariamente existe clara historia de infección respiratoria viral reciente. La tiroiditis silente y la tiroiditis posparto son indoloras y se producen por un fenómeno de autoinmunidad tiroidea; vale la pena considerarla siempre dentro del diagnóstico diferencial de toda mujer con depresión posparto. Finalmente, la tiroiditis aguda o supurativa es una condición rara, que se presenta solo en individuos inmunosuprimidos o con historia de un factor traumático local que genera disrupción anatómica; los pacientes se presentan con eritema, calor y dolor cervical anterior y en algunos casos con toxicidad sistémica(10,12,13).

Diagnóstico

Los motivos de consulta que podrían ocupar al médico, en el contexto de hipertiroidismo son:

- Paciente con síntomas de tirotoxicosis: pérdida de peso inexplicada, calor excesivo, temblor en extremidades, hiperdefecación, ansiedad, insomnio, taquicardia, palpitaciones, cansancio con mínimos esfuerzos, inestabilidad emocional, caída excesiva del cabello.
- Pruebas de laboratorio: perfil tiroideo alterado (TSH suprimida con T4 elevada más frecuentemente).
- Bocio o síntomas obstructivos asociados.
- Exoftalmos, edema palpebral, irritación conjuntival, diplopía.
- Diagnóstico nuevo de fibrilación auricular, falla cardíaca descompensada, trastorno de ansiedad o depresión, síndrome constitucional en estudio. En los ancianos predominan estos síntomas, más que las manifestaciones adrenérgicas de los jóvenes.

Manifestaciones clínicas

Es frecuente la presencia de temblor, palpitaciones, sudoración, pérdida involuntaria de peso, intolerancia al calor, caída del cabello, ansiedad, irritabilidad, insomnio, edema palpebral, irritación conjuntival, exoftalmos, debilidad muscular, fatiga, oligomenorrea, entre otros⁽⁵⁾.

En ancianos, predominan las manifestaciones cardiovasculares con presencia de taquicardia, fibrilación auricular y descompensación de falla cardíaca, así como cambios en el estado de ánimo por síntomas depresivos y la pérdida de peso involuntaria. Esta forma de presentación atípica de tirotoxicosis se conoce como hipertiroidismo apático. Debe solicitarse TSH en todo paciente anciano con síntomas depresivos o pérdida de peso de etiología no clara^(14,15).

Se recomienda medir la TSH en todo paciente con fibrilación auricular de diagnóstico nuevo, falla cardíaca descompensada de etiología no clara, trastorno depresivo o síndrome constitucional en estudio.

Existen algunos elementos clínicos que permiten sospechar etiología:

- **Tiempo de evolución de los síntomas:** cuadro clínico con duración >3 meses, hace menos probable a la tiroiditis y aumenta la sospecha de trastornos de larga evolución como hipertiroidismo por enfermedad de Graves, bocio multinodular o adenoma autónomo.
- **Dolor en el cuello:** sugiere diagnóstico de tiroiditis subaguda (de Quervain) o aguda (supurativa), y se presenta más remotamente en Hashitoxicosis. Se encuentra ausente en tiroiditis silente. Debe considerarse diagnóstico diferencial con sangrado intra quístico dentro de un nódulo tiroideo, pero este cursa con función tiroidea normal.

Antecedentes relevantes que orientan el diagnóstico:

- **Antecedentes médicos:** osteoporosis o trastornos cardiovasculares (fibrilación auricular, cardiopatía dilatada, falla cardíaca diastólica, hipertensión pulmonar), como manifestaciones de hipertiroidismo.
- **Cuadro viral reciente:** desencadenante de tiroiditis subaguda.
- **Historia familiar de enfermedad tiroidea o autoinmunidad:** sospecha de enfermedad Graves o tiroiditis autoinmune.
- **Historia personal de enfermedades autoinmunes:** sospecha de enfermedad de Graves.
- **Medicamentos:** amiodarona, interferón, carbonato de litio.

Examen físico

Los hallazgos de tirotoxicosis al examen físico son múltiples: hiperactividad, discurso acelerado, hipertensión sistólica, taquicardia, ritmo de fibrilación auricular, bocio,

exoftalmos en hipertiroidismo autoinmune, dermatopatía, onicolisis en dedos de manos, piel sudorosa y caliente, temblor distal en manos, debilidad muscular proximal⁽⁵⁾.

Palpación de tiroides:

- **Presencia de bocio:** se entiende como el aumento de tamaño de la glándula tiroides. Es un hallazgo típico de la enfermedad de Graves (bocio difuso), pero puede encontrarse también en tiroiditis y en bocio multinodular (múltiples nódulos).
- **Dolor a la palpación:** sugiere diagnóstico de tiroiditis, con causas específicas ya enunciadas. Su ausencia no descarta este diagnóstico, está ausente en tiroiditis silente y Hashitoxicosis.
- **Nódulos tiroideos:** nódulo único en adenoma tóxico, o múltiples en bocio multinodular tóxico. Ocasionalmente en formas de tiroiditis puede haber la formación de nódulo palpable que desaparece al bajar el proceso inflamatorio.
- **Examen ocular:** el exoftalmos es exclusivo de la enfermedad de Graves. Sin embargo, debe diferenciarse de la retracción de los párpados y mirada asombrada, que es una manifestación común a todas las causas de tirotoxicosis. El verdadero exoftalmos genera proptosis del globo ocular, que se observa mejor con la inspección lateral del ojo y se calcula con el exoftalmómetro de Hertel⁽¹⁶⁾. La oftalmopatía en enfermedad de Graves se evidencia al examen físico como edema periorbitario, quemosis conjuntival (edema), cierre incompleto de los párpados, inyección conjuntival y, disfunción de músculos extraoculares⁽¹⁷⁾.
- **Dermopatía:** es un signo característico de la enfermedad de Graves. Se presenta típicamente en miembros inferiores como edema pretibial indoloro, duro y sin fovea, con piel de naranja y eritema. Este mixedema muy rara vez está descrito en manos y brazos⁽⁸⁾.

Finalmente, vale la pena recordar que la presencia de bocio difuso y oftalmopatía sugiere de entrada enfermedad

de Graves, pues son signos específicos de esta enfermedad. Esta especificidad aumenta con la presencia concomitante de dermatopatía.

Pruebas diagnósticas

La aproximación diagnóstica inicial en todo paciente con sospecha de tirotoxicosis debe partir de la realización de un perfil tiroideo básico, que comprende TSH y T4 libre. Esperamos encontrar en tirotoxicosis la TSH suprimida y la T4 libre alta en todos los casos, salvo algunas excepciones específicas como el hipertiroidismo subclínico [TSH suprimida con T4 y T3 normales], T3 toxicosis [TSH suprimida, T4L normal] e hipertiroidismo central [TSH alta, T4L alta]⁽⁵⁾.

La magnitud de valores bioquímicos no siempre tiene relación directa con la severidad de los síntomas, pero es más probable la presencia de síntomas de tirotoxicosis entre más altos sean los niveles de T4 y T3.

La solicitud de la T3 se limita al escenario del paciente con TSH suprimida y T4 libre dentro del rango normal, con síntomas de tirotoxicosis, en el cual debemos sospechar la presencia de T3 toxicosis, situación que puede estar presente en enfermedad de Graves (10% casos), o en algunos pacientes con bocio multinodular tóxico de largo tiempo de evolución⁽¹⁸⁾.

En caso de tener disponible el valor de T3, podría ser útil, para sospechar la posible etiología, considerando que T3 se encuentra más alta en pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico, adenoma tiroideo⁽⁵⁾.

Una vez se tiene claro la presencia de tirotoxicosis, el paso siguiente es determinar la etiología. El estudio indicado para este fin es la gammagrafía de la glándula tiroides.

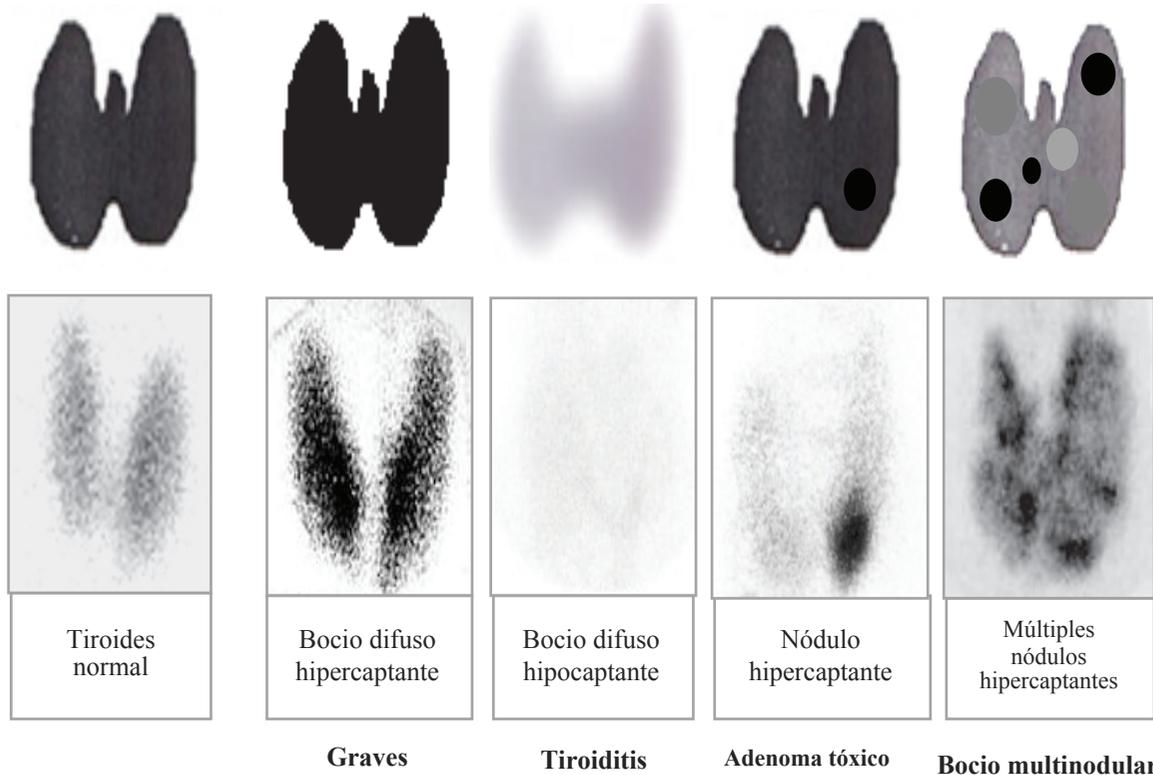
Gammagrafía de tiroides: ayuda a determinar la etiología, especialmente cuando no están presentes los signos de orbitopatía de la enfermedad de Graves. Permite diferenciar la tiroiditis del hipertiroidismo primario.

La gammagrafía es un estudio de medicina nuclear en el cual se administra un radiomarcador para determinar su atrapamiento o captación por la glándula tiroides. Esta puede realizarse con Tecnecio 99 (Tc^{99}) o yodo 131 (I^{131}) en nuestro medio. El rendimiento diagnóstico de ambas pruebas es similar, pero se prefiere en general el uso de Tecnecio 99 por su fácil disponibilidad, bajo costo y duración corta del estudio (1 hora)⁽¹⁹⁾. El escenario en el cual debe preferirse la gammagrafía con yodo es ante la sospecha clínica fuerte de nódulos (bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico) por la posibilidad de resultados errados. Esto sucede porque en la gammagrafía con Tc^{99} , la ti-

roides atrapa, pero no organifica el radiofármaco y, puede mostrar como hipercaptantes o calientes, los nódulos que en realidad son hipocaptantes o fríos y, que requerirían mayor estudio para descartar malignidad (10 a 15% de probabilidad)⁽²⁰⁾. Para la interpretación clínica del estudio, además del patrón visual, es necesario tener en cuenta que los valores normales son de 2 a 4% de atrapamiento en gammagrafía con Tc^{99} y de 15 a 25% de captación en gammagrafía con I^{131} o I^{123} .

A continuación, se presentan los posibles resultados que puede mostrar la gammagrafía.

Figura 1. Gammagrafía tiroidea, patrones en tirotoxicosis



Fuente: tomado de libro aspectos Claves de Tiroides CIB. Primera edición

Las principales causas de tirotoxicosis están representadas en la anterior descripción gráfica, pero será necesario tener en cuenta algunos diagnósticos diferenciales de cada patrón de gammagrafía:

- **Hipercaptación difusa:** es característica de la enfermedad de Graves, pero puede presentarse también en Hashitoxicosis, adenoma hipofisiario productor de TSH y tiroiditis en fase de recuperación. En este último caso, existe aumento de los niveles de TSH como factor de estimulación trófico para la glándula y, por lo tanto, aumento de captación. Si el clínico no detecta esta situación, el patrón de hipercaptación difusa puede conducir a un diagnóstico errado de Graves. Este problema puede resolverse realizando TSH de control simultánea con el estudio, que estará suprimida en el hipertiroidismo y alta en tiroiditis en recuperación e hipotiroidismo primario^(19,20).
- **Hipocaptación difusa:** es el patrón gammagráfico típico de tiroiditis, independiente de su causa, pero puede presentarse también en tirotoxicosis por amiodarona, iatrogenia secundaria a ingesta excesiva de hormona tiroidea y tiroiditis actínica (post-yodo). Así mismo, ante la presencia de tiroides hipocaptante en gammagrafía con yodo, debe descartarse la realización de estudios imagenológicos con medio de contraste en los últimos tres meses y mala preparación para el estudio por dieta rica en yodo, principalmente comida de mar^(19,20).

Otras pruebas diagnósticas: reactantes de fase aguda (VSG y PCR) elevados al igual que la presencia de leucocitosis, orientan hacia el diagnóstico de tiroiditis como fenómeno inflamatorio, presente en tiroiditis subaguda y supurativa.

Las pruebas básicas de laboratorio que deberían ordenarse en el enfoque inicial son hemoleucograma, calcio, albúmina y perfil hepático completo. Los hallazgos más frecuentes, especialmente en tirotoxicosis severa son: anemia de enfermedad crónica, leucocitosis y neutrofilia (en ausencia de infección), linfocitosis, hipercalcemia leve, elevación de transaminasas, colestasis y fosfatasa alca-

lina alta (como marcador de aumento de la formación ósea y alto recambio), así que para confirmar su origen hepático debe confirmarse con GGT elevada⁽¹⁰⁾.

Ecografía de tiroides: aunque no se encuentra indicada de rutina en la evaluación diagnóstica de hipertiroidismo, podría ayudar para saber el volumen tiroideo, la presencia o no de nódulos y en manos experimentadas los patrones del flujo vascular y aumento de la presión pico sistólica que se encuentra en el hipertiroidismo autoinmune (Graves). Se recomendaría en la evaluación del bocio multinodular para establecer características anatómicas y establecer signos de sospecha de malignidad por ecografía. En pacientes con nódulo hipocaptante o isocaptante reportado en la gammagrafía, para definir necesidad de realizar BACAF, con el fin de descartar malignidad. Debe recordarse que ante la presencia de nódulo palpable y TSH suprimida se recomienda en primer lugar hacer gammagrafía de tiroides⁽¹⁰⁾.

Anticuerpos antitiroideos: pueden ser complementarios para establecer la presencia de enfermedad autoinmune contra la glándula tiroides. En pacientes con tiroiditis estarán negativos o bajos y en pacientes con enfermedad autoinmune (Graves, Hashimoto) generalmente están en valores altos, mayores de 100 unidades. Los anticuerpos anti-TSI (inmunoglobulina estimulante de tiroides) son especialmente útiles en pacientes con orbitopatía eutiroidea, en el embarazo o en pacientes con hipertiroidismo primario en proceso de desmonte de antitiroideos orales.

Escenarios Clínicos

Síntomas de larga evolución (>3 meses)

Un cuadro clínico superior a tres meses limita el diagnóstico a hipertiroidismo (tirotoxicosis hipertiroidea), haciendo improbable la tiroiditis. En paciente con claro exoftalmos y bocio difuso, se establece diagnóstico de Graves por clínica y no requiere más pruebas, autorizando de entrada el inicio de tratamiento (antitiroideos o planeación de yodoterapia). De otro lado, a un paciente sin estigmas clínicos de Graves, debe realizársele una gammagrafía para aclarar

la etiología, y de acuerdo con el reporte del estudio se encontrará un patrón compatible con: enfermedad de Graves, bocio multinodular o adenoma tóxico como las causas más frecuentes; decidiendo la conducta terapéutica más apropiada para cada condición.

En caso de adenoma tóxico, el enfoque clínico es el de un paciente con nódulo tiroideo, con TSH suprimida, con nódulo caliente único en la gammagrafía. No se requiere BACAF de rutina por el bajo riesgo de malignidad (<1%).

Síntomas de corta evolución (<3 meses)

Considerar tiroiditis vs. hipertiroidismo inicial. En el paciente con claros signos de enfermedad de Graves, ya existe diagnóstico clínico de entrada, y se inicia tratamiento con antitiroideos y β -bloqueadores. En ausencia de clara oftalmopatía, se procede a gammagrafía para aclarar la causa y descartar tiroiditis. Mientras existe confirmación etiológica debe iniciarse solo manejo con β -bloqueadores para el control sintomático, los antitiroideos no están indicados en tiroiditis y podrían conducir al paciente a un profundo hipotiroidismo. En espera de la realización de gammagrafía, estaría indicado realizar anticuerpos antitiroideos (idealmente anti-TSI o TrABs, pero también pueden estar positivos los anti-TPO) para confirmar si hay enfermedad autoinmune contra la tiroides(21).

Posteriormente, de acuerdo con el resultado de la gammagrafía se decidirá la conducta terapéutica:

- **Bocio hipocaptante:** sugiere tiroiditis como primera opción. No se beneficia de antitiroideos, solo continuidad de β -bloqueadores para manejo sintomático, y analgesia oral. Se recomienda un control de laboratorio en dos meses para documentar el paso a fase hipotiroidea y, posteriormente, la recuperación completa, considerando que el 10% de los pacientes tendrán hipotiroidismo primario permanente como secuela.
- **Bocio hipercaptante:** junto con la TSH suprimida, sugiere en primera instancia enfermedad de Graves. Así mismo, la Hashitoxicosis tendrá bocio hipercaptante no muy acelerado, la TSH suprimida y los títulos anti-TPO

muy altos y, es probable, que con dosis bajas de anti-tiroideos pase rápidamente hacia hipotiroidismo.

- **Bocio hipercaptante heterogéneo o nódulo hipercaptante:** corresponden a bocio multinodular y adenoma tóxico, la conducta terapéutica se revisará más adelante.

Hipertiroidismo subclínico

Se define como TSH baja (<0,1 mU/L), con T4 libre y T3 normales. El escenario clínico es usualmente el de un paciente asintomático con pruebas de laboratorio alteradas. Su principal diagnóstico diferencial es la tiroiditis silente, por lo cual, la conducta inicial es ordenar un nuevo control de perfil tiroideo en tres meses, que sería el tiempo esperado de resolución. Si persiste TSH <0,1 deberá realizarse gammagrafía con yodo para saber si se trata de un bocio multinodular o un adenoma tóxico. La conducta en general será solamente seguimiento clínico, no tratamiento de rutina. Se considera el inicio de antitiroideos orales en caso de tener osteoporosis, fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda y en pacientes mayores de 65 años o con factores de riesgo cardiovascular(22,23).

Es importante recordar en este contexto, el diagnóstico de hipertiroidismo apatético como manifestación atípica de tirotoxicosis. Antes de catalogar a un anciano como asintomático, deberá indagarse por presencia de pérdida de peso, síntomas depresivos y fibrilación auricular.

Urgencias

En el servicio de urgencias, la principal pregunta a resolver en un paciente con claros síntomas de tirotoxicosis es si se trata de una tormenta tiroidea vs. hipertiroidismo severo. En ambos escenarios, los pacientes se presentarán con una manifestación exagerada de los síntomas de tirotoxicosis y puede encontrarse taquicardia extrema, fibrilación auricular, hipertermia, inquietud extrema, falla cardíaca descompensada y síntomas gastrointestinales. No existe ninguna prueba de laboratorio o puntaje que permita establecer un claro límite entre ambas condicio-

nes, el diagnóstico de tormenta tiroidea es clínico, pero podría ser útil aplicar la escala de Wartofsky (>45 puntos es altamente probable). Es útil conocer que la tormenta tiroidea realmente constituye una condición muy rara, en la cual, se encontrará un paciente en malas condiciones generales, gran alteración del estado de consciencia y debilidad generalizada, con un estado tan crítico que justifica el manejo en unidad de cuidados intensivos. La inmensa mayoría de los pacientes en urgencias tienen hipertiroidismo descompensado y severo, condición que implica establecer medidas terapéuticas más agresivas, con dosis más altas de antitiroideos, β -bloqueadores y uso de otros medicamentos para disminuir la liberación y recirculación de hormona tiroidea (ej. carbonato de litio 300 mg vía oral cada 8 horas, colestiramina 4 g vía oral cada 8 horas, glucocorticoides como hidrocortisona 50 mg vía venosa cada 8 horas por 48 horas).

Los factores desencadenantes más frecuentes son la suspensión de medicamentos antitiroideos, las infecciones, la intervención quirúrgica, el estrés físico o emocional, el evento cardiovascular y la tiroiditis actínica^(24,25).

Tratamiento

El objetivo principal de esta revisión es conocer el enfoque diagnóstico del paciente con tirotoxicosis. Sin embargo, revisaremos de manera concisa algunos aspectos fundamentales acerca de las alternativas terapéuticas y el manejo farmacológico inicial.

Tiroiditis

La tiroiditis es una condición autolimitada y no está indicado el tratamiento con antitiroideos, porque se retarda el proceso de recuperación de la glándula tiroidea. Los β -bloqueadores son el tratamiento de elección, para alivio sintomático del temblor y palpitaciones mientras existe remisión espontánea. En casos de intenso dolor (tiroiditis subaguda) se indica analgesia con AINEs por plazo de 2 a 4 semanas, reservando el uso de esteroides orales para casos severos sin respuesta al analgésico, en dosis recomendada de prednisolona 20 a 40 mg/día por 2 semanas

y luego desmante progresivo por 2 a 4 semanas o hasta que la velocidad de sedimentación se normalice^(12,21).

Hipertiroidismo (tirotoxicosis hipertiroidea)

Existen tres opciones terapéuticas: tratamiento médico con antitiroideos, yodoterapia o cirugía. La elección dependerá del diagnóstico puntual y las condiciones del paciente⁽⁵⁾.

La primera premisa de tratamiento es no iniciar antitiroideos de rutina sin conocer el diagnóstico etiológico del hipertiroidismo.

En pacientes con bocio multinodular tóxico o nódulo autónomo, los antitiroideos no curan la enfermedad, por eso, su utilidad se limita en general a pacientes en quienes está contraindicado otro procedimiento más definitivo como la yodoterapia; pacientes que no la aceptan, o para la compensación inicial de tirotoxicosis antes de llevar al paciente a un tratamiento definitivo como el yodo radioactivo o la cirugía.

Cirugía: la tiroidectomía es una opción más agresiva que se reserva para casos en que los otros tratamientos han fallado o están contraindicados, como en caso de hipertiroidismo severo persistente a pesar de otras medidas, bocio grande o asociado con síntomas compresivos, sospecha clínica de malignidad, embarazadas con tirotoxicosis severa sin respuesta a antitiroideos, contraindicación a los antitiroideos por reacción adversa mayor con cualquiera de ellos (metimazol o propiltiouracilo)⁽²¹⁾.

De acuerdo con el diagnóstico, el abordaje es el siguiente:

Enfermedad de Graves

Existe opción de manejo con antitiroideos, terapia ablativa con yodo radioactivo o muy rara vez con cirugía (tiroidectomía cercana a la total). El tratamiento de elección es la ablación tiroidea con yodo radioactivo como terapia definitiva, con previo uso de antitiroideos orales para la compensación y la normalización de los niveles de T4 y T3. En pacientes con buena probabilidad de respuesta a

los antitiroideos: mujer con bocio (<80 g) sin tabaquismo activo, está indicado dar tratamiento médico durante 12 a 18 meses en espera de remisión espontánea de la enfermedad (cerca al 50%), con seguimiento estrecho de perfil tiroideo^(2,21).

Bocio multinodular o adenoma tóxico

El tratamiento de elección es también yodoterapia o cirugía en algunos casos. Los antitiroideos no están indicados en este escenario, pues se trata de trastornos de tiroides que son permanentes, y no tienen posibilidad de remisión espontánea, a diferencia de la enfermedad de Graves. Se darían solo al principio para compensación clínica inicial antes de llevar al paciente a yodo. Existe una excepción en pacientes muy ancianos, con corta expectativa de vida o múltiples comorbilidades, en quienes se quiere evitar exposición a yodoterapia, y puede optarse por uso de antitiroideos de forma permanente con monitoreo estricto^(10,21).

Uso de medicamentos: existen dos pilares en el manejo farmacológico de la tirotoxicosis: frenar la producción de hormona (antitiroideos) y el alivio sintomático (β -bloqueadores)⁽²⁶⁾.

Antitiroideos: el medicamento de elección es el metimazol, por su mayor eficacia, bajo costo y posología una vez al día. La única indicación absoluta para el uso de propiltiouracilo es el primer trimestre del embarazo.

- **Metimazol (tabletas de 5 mg [PBS]):** dosis 0,5 a 1 mg/kg/día, en una sola toma. En general se recomienda iniciar con 10 a 15 mg por día.
- **Propiltiouracilo (tabletas 50 mg [PBS]):** dosis 5 a 10 mg/kg/día dividido en 3 dosis en 24 horas. En general se recomienda iniciar con 50 mg cada 8 a 12 horas.

Los posibles efectos secundarios de antitiroideos son brote pruriginoso, artralgias, colestasis o elevación de transaminasas, siendo el más frecuente las reacciones cutáneas y el más grave la agranulocitosis. Desde el inicio es ne-

cesario alertar al paciente por escrito en la historia clínica y en la fórmula médica, para consultar inmediatamente por urgencias ante la aparición de fiebre, aftas orales o dolor faríngeo, porque puede ser la manifestación inicial de la agranulocitosis que puede ser rápidamente mortal. A estos pacientes se les debe realizar hemoleucograma completo urgente⁽⁵⁾.

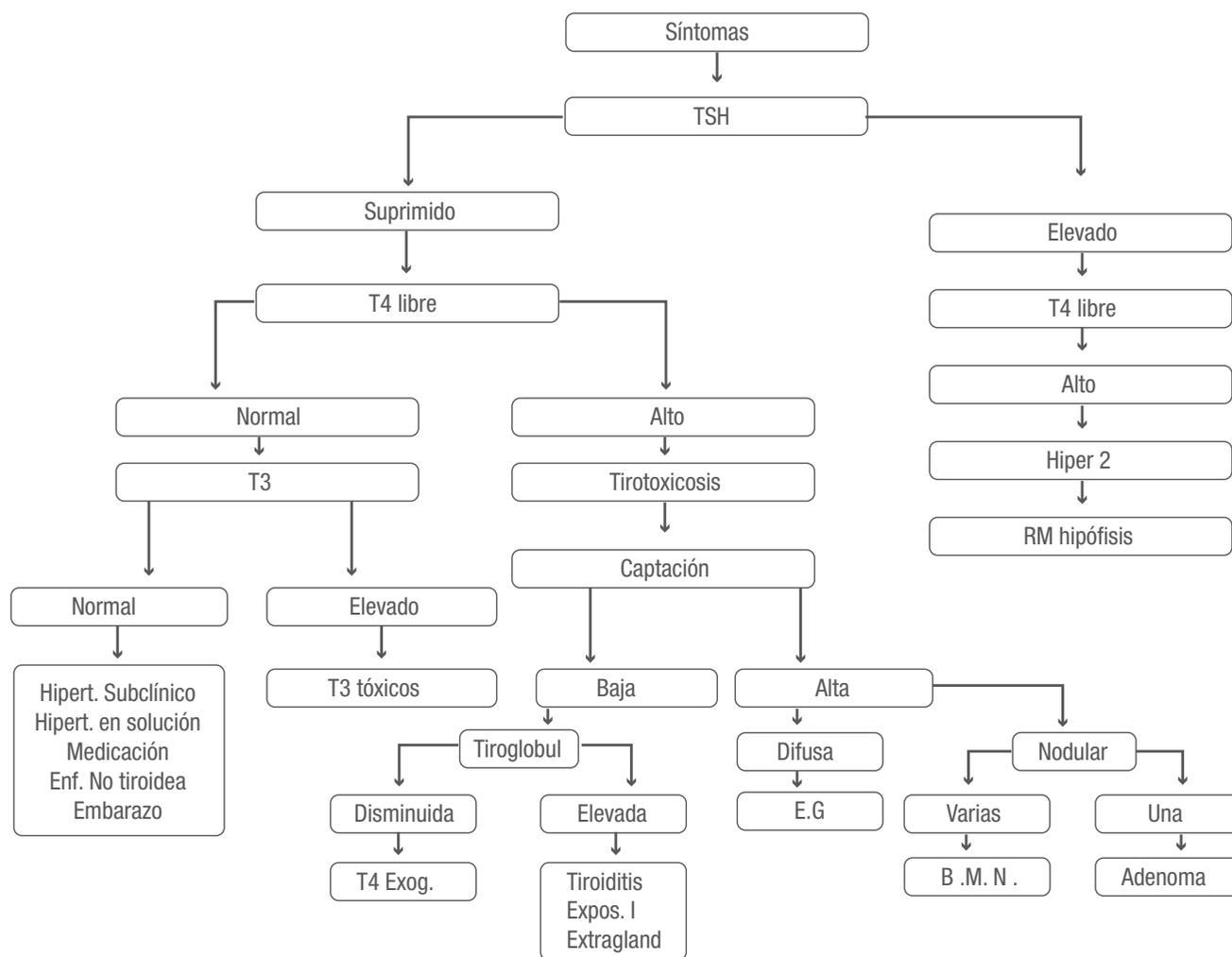
β -bloqueadores: son medicamentos que se usan para el alivio de los síntomas. Otorgan mejoría sintomática de la taquicardia, el temblor, la ansiedad, la diaforesis y la debilidad muscular, pero no de las otras manifestaciones clínicas. La dosis inicial se titula de acuerdo con la mejoría sintomática.

- **Propranolol** (tabletas 40 mg [POS]): 20 a 40 mg cada 6 u 8 horas.
- **Metoprolol** (tabletas 50 mg [POS]): 25 a 50 mg oral cada 8 a 12 horas.
- **Atenolol** (tableta 50 y 100mg [NO POS]): 50 a 200 mg oral cada 12 a 24 horas.

Seguimiento

El seguimiento de laboratorio inicial debe hacerse con T4 libre; la TSH no es un buen parámetro porque puede persistir suprimida por mucho tiempo. Se realiza T4L a las 4 u 8 semanas y, posteriormente cada 1,5 a 2 meses para ajuste del medicamento hasta lograr un estado eutiroideo. Una vez se alcanza el control, es posible suspender los β -bloqueadores y continuar con una reducción lenta de los antitiroideos hasta alcanzar la dosis mínima que logre su mantenimiento en rangos normales de T4 y T3. Debe hacerse monitorización cada 3 meses, para vigilar la estabilidad bioquímica y el control clínico. No se encuentra justificado el seguimiento periódico con pruebas de laboratorio como hemoleucograma o perfil hepático para vigilar efectos secundarios; su frecuencia es tan baja que solo debe realizarse antes de iniciar el tratamiento para obtener un valor basal y posteriormente, solo ante la sospecha clínica^(21,26).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en tirototoxicosis



Fuente: tomado y adaptado de Kasper, D. Harrison principios de Medicina Interna. McGraw-Hill, 2018.

Agradecimiento a la Dra. Catalina Isabel Tobón Ospina, endocrinóloga. Por sus valiosos aportes para la realización de este texto.

Referencias bibliográficas

1. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores. Williams Textbook of Endocrinology. 12a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2011. p. 362-405.
2. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. Lancet. 2012;379(9821):1155-66.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:489-99.
4. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39-51.
5. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emerg Med Clin N Am. 2014;32(2):277-92.
6. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):398-402.
7. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med. 2008;358(24):2594-605.
8. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(4):553-65.
9. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. J Endocrinol Invest. 2014;37(8):691-700.
10. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36(3):617-56.
11. Seigel SC, Hodak SP. Thyrotoxicosis. Med Clin N Am. 2012;96(2):175-201.
12. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. Med Clin North Am. 2012;96(2):223-33.
13. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. Am Fam Physician. 2006;73(10):1769-76.
14. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. Maturitas. 2011;70(1):5-9.
15. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2715-26.
16. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):229-48.
17. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362(8):726-38.
18. Yanagisawa T, Sato K, Takano K. Rapid differential diagnosis of Graves' disease and painless thyroiditis using T3/T4 ratio, TSH, and total alkaline phosphatase activity. Endocr J. 2005;52(1):29-36.

19. Smith JR, Oates E. Radionuclide imaging of the thyroid gland: patterns, pearls, and pitfalls. *Clin Nucl Med*. 2004;29(3):181-93.
20. Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM. Scintigraphic manifestations of thyro-toxicosis. *Radiographics*. 2003;23(4):857-69.
21. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
22. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):431-46.
23. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
24. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):385-403.
25. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):663-86.
26. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905-17.

Consulta Externa



Antiagregación en dos escenarios: prevención primaria y prevención secundaria

Juan Guillermo Gamboa Arroyave

Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe
Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia

Santiago Giraldo Ramírez

Internista, Hospital Universitario de San Vicente Fundación
Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia

Las enfermedades cardiovasculares siguen ocupando el primer lugar como causa de muerte en el mundo. En el último reporte de la OMS se describe que para el año 2016, la enfermedad cardíaca isquémica y los accidentes cerebrovasculares dieron cuenta de 15,2 millones de muertes, de las 56,9 millones reportadas. Se ha logrado disminuir la mortalidad con las intervenciones quirúrgicas, las percutáneas y el manejo farmacológico, pero aún así, siguen ocupando el primer lugar como causa de muerte en casi todas las latitudes, exceptuando los países de muy bajos recursos en donde las infecciones siguen siendo la primera causa, como ocurría en los países desarrollados hace casi 100 años⁽¹⁾. Dentro del manejo farmacológico mencionado, ha tenido un papel fundamental la antiagregación plaquetaria, el centro temático de esta revisión y que tiene como protagonista más importante al ácido acetil salicílico.

El ácido acetil salicílico, componente del legendario medicamento conocido como Aspirina® (nos referiremos en el capítulo con el nombre comercial porque así es reconocido en la literatura médica mundial), ejerce su efecto como antiagregante plaquetario gracias a la inhibición irreversible de la enzima COX-1, que se requiere para la producción de tromboxano A-2, un potente promotor de la agregación plaquetaria. La aspirina tiene además efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético. El efecto antiagregante sobre el que nos concentraremos, se instaura con el uso de dosis bajas (entre 75 y 325 mg al día), y está

claramente demostrado que dosis mayores no aumentan el efecto antiagregante, por el contrario, aumentan el riesgo de eventos adversos. La aspirina se absorbe rápidamente luego de su administración y tiene vida media corta de 2 a 3 horas, tiempo en el cual logra el efecto antiagregante en el 90% de las plaquetas que se encuentran en circulación.

Hay descripciones de los efectos antiinflamatorios de la aspirina en el *papiro Ebers* y en el de *Smith* (1500 a.C.), en los que mencionan el uso medicinal del sauce blanco (del latín *Salix alba*). El principio activo de la aspirina se logró aislar del sauce blanco en 1826 y también de una hierba conocida como reina de los prados en 1829 (del latín *Spirea*). Los intentos iniciales por usar el ácido salicílico fueron abandonados por la marcada irritación gástrica que producía. En 1853, *Charles Von Gerhardt* acetiló el ácido salicílico y logró una mejor tolerancia, pero no lo comercializó y fue *K. Kraut* quien perfeccionó el proceso en 1869. *Arthur Eichengrün* encargó a su ayudante, *Hoffmann*, ambos empleados de la compañía Bayer, el perfeccionamiento de la técnica de acetilación del ácido salicílico en 1897 y, finalmente, dos años más tarde, salió al mercado para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, luego de superar varios en ensayos clínicos⁽²⁾.

La aspirina es uno de los medicamentos con mayor prescripción en el mundo y, por esa razón, hay incontables reportes de los efectos adversos dentro de los que resaltan: los gastrointestinales hasta en el 10% (dispepsia, úlcera

péptica, dolor abdominal), y el aumento en el riesgo de sangrado también reportado hasta en el 10% de los pacientes. Entre menor dosis de aspirina se use, el riesgo de sangrado y síntomas gastrointestinales es menor. Dentro de los efectos adversos más graves está el síndrome de Reye, asociado al consumo de aspirina en niños y adolescentes con infección por varicela e influenza⁽³⁾.

Existe evidencia sobre la administración de aspirina que podría tener impacto en el efecto y la disminución del riesgo de eventos adversos. Algunos estudios han demostrado cómo tomar aspirina antes del desayuno (30 minutos antes), antes de dormir o tomarla con cubierta entérica, disminuye el riesgo de síntomas gastrointestinales; así mismo, varios estudios han demostrado un mayor efecto antiagregante cuando se toma la aspirina antes de ir a la cama y ese efecto podría verse respaldado por dos fenómenos con comportamiento circadiano: la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en la madrugada hasta el mediodía, y en ese mismo horario, es cuando fisiológicamente ocurre la mayor agregación plaquetaria. Se podría concluir entonces que, el mejor momento para prescribir aspirina sería en la noche, antes de ir a la cama⁽⁴⁾.

Por último, es importante mencionar la indicación de manejo antiácido, específicamente con inhibidores de bomba de protones (IBP), en los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios. Cuando hay antecedente de enfermedad ácido-péptica y se deba prescribir terapia antiagregante, está indicado el uso concomitante de IBP. Cuando el tratamiento incluya doble antiagregación se recomienda siempre coadministración de IBP, independientemente del riesgo de sangrado. Puede prescribirse cualquier IBP, si bien hay evidencia de interacción farmacológica entre omeprazol y esomeprazol con clopidogrel, varios ensayos publicados han demostrado efectividad clínica de la antiagregación en presencia de los IBP mencionados. En el metaanálisis de *Mo. C* et al., se demostró una reducción significativa en el riesgo de sangrado gastrointestinal con el uso de IBP, sin aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares. Otro metaanálisis recientemente publicado demostró que, en los pacientes con *H. pylori*, el consumo de aspirina se asocia con aumento en el riesgo de sangrado del 70%, incluso cuando toman concomitantemente IBP, sin

este último, el riesgo se duplica. Lo anterior podría sugerir que en los pacientes con indicación de antiagregación a largo plazo (principalmente con aspirina), estaría indicado el estudio para diagnosticar la infección por *H. pylori* y su consecuente erradicación⁽⁵⁾.

Inhibidores de receptor P2Y12

Los antiplaquetarios hacen parte del arsenal terapéutico para modular el fenómeno de la aterotrombosis. Hay varias vías de activación plaquetaria que son susceptibles de ser moduladas, sin que haya entre ellas redundancia en el efecto farmacológico. Por esto se han diseñado medicamentos que bloquean la ciclooxygenasa 1 (ej. ácido acetil salicílico), la vía de la generación de trombina (ej. vorapaxar) y los inhibidores del receptor de adenosina (ADP) plaquetario (ej. clopidogrel).

El receptor de P2Y12 es uno de los mecanismos que media la activación plaquetaria. Al unirse la ADP al receptor plaquetario P2Y12, se aumenta el influjo de calcio intracelular, promoviendo la agregación plaquetaria al alterar la capacidad de la glicoproteína IIb/IIIa de unir ligandos. A su vez, la ADP también logra favorecer la secreción plaquetaria de los gránulos densos y favorece la estabilidad de la agregación⁽⁶⁾.

Los inhibidores del receptor de adenosina P2Y12 incluyen las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel) y el ticagrelol. Las tienopiridinas actúan como prodrugs que se unen de manera irreversible al receptor e inhiben mediante esta vía la agregación plaquetaria. El ticagrelol es un análogo de la adenosina que actúa como medicamento activo y se une de manera reversible al receptor, generando un antagonismo alostérico que modifica la adhesión plaquetaria⁽⁵⁾.

Los inhibidores de P2Y12 logran reducir en 20% el desarrollo de desenlaces cardiovasculares cuando se añaden al ácido acetil salicílico para el tratamiento de los pacientes con alto riesgo cardiovascular. Este efecto benéfico es aún mayor cuando se emplean prasugrel o ticagrelol (sobre clopidogrel) en pacientes con síndromes corona-

rios agudos y explican la recomendación actual de preferir este tipo de medicamentos⁽⁷⁾.

Clopidogrel

El clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación que reemplazó la ticlopidina (asociada al desarrollo de neutropenia y púrpura trombótica trombocitopénica). Luego de la absorción intestinal, el 85% del medicamento es hidrolizado por estereasas que lo transforman en un metabolito inactivo. De esta manera solo el 15% del medicamento logra llegar como prodroga al hígado para ser activado. Allí es transformado por el citocromo P al metabolito activo encargado del efecto farmacológico.

A pesar de la eficacia antitrombótica demostrada con clopidogrel, este tiene diferentes propiedades que lo alejan de ser el antitrombótico ideal y que motivaron el desarrollo de nuevas moléculas. Entre las limitantes del medicamento se puede mencionar: 1) Efecto plaquetario tardío debido a la necesidad de activación como prodroga (a dosis de 75 mg día, la meseta máxima de inhibición del receptor se logra al 4° o 5° día); 2) La variabilidad interindividual en la activación como prodroga debido a los diferentes polimorfismos del citocromo P encargados de la activación del medicamento (hasta un tercio de los pacientes muestran resistencia al clopidogrel); 3) Unión irreversible al receptor P2Y12 que lo hace poco deseable en el escenario de bypass coronario, dado que obliga a diferir la intervención quirúrgica de 4 a 5 días luego de su administración por aumento en el riesgo de sangrado perioperatorio^(5,7).

Prasugrel

Es una tienopiridina con efecto más rápido y consistente que el clopidogrel a pesar de ser otra prodroga que requiere activación hepática. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de prasugrel son 10 veces mayores que las del clopidogrel y, de esta manera, logra mayor inhibición plaquetaria mediada por ADP (80% con prasugrel vs. 50% con clopidogrel). Como la unión al receptor P2Y12 con el medicamento es irreversible, el efec-

to antiplaquetario tarda hasta 9 días en resolver (superior a los 7 días que puede tardar clopidogrel).

Hay varias razones que hacen de prasugrel un medicamento más potente para lograr inhibición plaquetaria al compararlo con clopidogrel: 1) Hay aparición más rápida del metabolito activo (15 minutos) con una concentración sérica máxima a los 30 minutos; 2) tiene mayor área bajo la curva concentración-tiempo; 3) presenta rápida y mayor inhibición de la función plaquetaria dependiente de P2Y12; 4) hay poca influencia del genotipo CYP en su farmacocinética; 5) posee poca variabilidad interindividual y muy baja prevalencia de individuos con resistencia al medicamento⁽⁵⁾.

Ticagrelor

Es un inhibidor del receptor P2Y12 que pertenece a una familia distinta de las tienopiridinas (es una pirimidina). La unión de ticagrelor al receptor P2Y12 ocurre en un sitio diferente al de los demás inhibidores P2Y12 y genera unión reversible, haciendo que el tiempo de duración de la inhibición plaquetaria sea menor (3 a 4 días) y, por ende, disminuye los episodios de sangrado asociado a los procedimientos invasivos.

Las pausas ventriculares asintomáticas >2,5 segundos son más frecuentes con ticagrelor (vs clopidogrel) al igual que la presencia de disnea, efecto dependiente de la dosis (ocurre a mayores dosis del medicamento). Se propone que la disnea es mediada por la liberación de adenosina y solo lleva a la suspensión de la molécula en <1% de los casos⁽⁵⁾.

Prevención primaria

Todos los días vemos en nuestra práctica, pacientes que toman aspirina para prevenir eventos cardiovasculares, aún sin historia de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial periférica o carotídea, intervención reconocida como prevención primaria. Sin embargo, en los últimos años se instauró un debate en

la comunidad médica ante la publicación de varios estudios observacionales en los que se sugería que el riesgo de sangrado por el uso de aspirina superaba el beneficio de tomarla para la prevención de eventos(8). No obstante, no fue sino hasta el año 2018, cuando se publicaron tres ensayos clínicos y varios metaanálisis que concluyeron lo que ya veníamos sospechando. En el estudio ARRIVE publicado en *Lancet*, se incluyeron 12.546 pacientes, hombres >55 años y mujeres >60 años, con riesgo cardiovascular intermedio (3 o más factores de riesgo cardiovascular), y se excluyeron los pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal, otros sangrados y diabéticos. La intervención consistía en dar 100 mg de aspirina vs placebo, durante un seguimiento promedio de 60 meses. No se encontraron diferencias para el desenlace primario (combinación de eventos cardiovasculares), pero sí mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (SGI) en el grupo de intervención (HR: 2,11 [IC 1,36 a 3,28]). Como el número de eventos fue menor al esperado, se presume que la población que finalmente fue incluida en el estudio tenía bajo riesgo cardiovascular; sin embargo, con el resultado se puede concluir que en esta población no hay beneficio de tomar aspirina para prevención primaria y en cambio sí existe riesgo incrementado de SGI(9).

Luego se publicó el estudio ASCEND que incluyó 15.480 pacientes con diabetes mellitus sin historia de eventos cardiovasculares que se siguieron durante 7,8 años. La intervención consistió en dar 100 mg de aspirina vs placebo. El desenlace primario ocurrió menos en la población de intervención, combinación de infarto de miocardio, ACV, ataque isquémico transitorio (AIT) o muerte por cualquier causa cardiovascular (RR: 0,88 [IC 0,79 a 0,97]), aunque no se demostró diferencia en ninguno de los eventos analizados de manera individual. Sin embargo, también se reportó aumento significativo del sangrado mayor, predominantemente SGI (RR: 1,29 [IC 1,09 a 1,52]) y, por esta razón, los autores concluyeron que el riesgo de la intervención supera el beneficio(10).

Finalmente, se publicó el estudio ASPREE, en el que participaron 19.114 pacientes >70 años (>65 años si eran afroamericanos o latinos), con el fin de evaluar la disminución de los eventos cardiovasculares con el uso de 100

mg de aspirina vs. placebo. No se logró demostrar diferencias (HR: 0,95 [IC 0,83 a 1,08]). De manera similar a lo que ocurrió en los estudios anteriormente mencionados, el riesgo de sangrado mayor estuvo aumentado de manera estadísticamente significativa (HR: 1,38 [IC 1,18 a 1,62]). En el estudio evaluaron además mortalidad, y encontraron que esta aumentaba de manera significativa en la población que recibió la intervención (HR: 1,14 [IC 1,01 a 1,29]). Finalmente, evaluaron el riesgo de demencia y de discapacidad física con la intervención y no encontraron diferencias estadísticamente significativas(11).

En el metaanálisis de *Mahmoud*, publicado a finales de 2018 en *The European Heart Journal*, se incluyeron 11 estudios con 157.248 pacientes. No se logró demostrar disminución en la mortalidad (RR: 0,98 [IC 0,93 a 1,02]), incluso cuando se analizaron por separado los pacientes diabéticos y los que tenían alto riesgo cardiovascular. Nuevamente, se demostró aumento significativo en el riesgo de sangrado mayor (RR: 1,47 [IC 1,31 a 1,65]) y de hemorragia intracraneal (RR: 1,33 [IC 1,13 a 1,58]). El uso de aspirina se asoció a menor incidencia de infarto de miocardio aunque para este resultado, la combinación de estudios demostró alta heterogeneidad(12).

En el metaanálisis de *Zheng* y cols., publicado en enero de 2019 se incluyeron 13 estudios, con 164.225 pacientes. Se concluyó que el resultado del compuesto de eventos cardiovasculares que incluía mortalidad por causa cardiovascular, ACV e infarto no fatal, se disminuía con el uso de aspirina como prevención primaria; aunque cuando se analizaron los desenlaces por separado, solo se logró disminución de los infartos no fatales y los ACV, no en la mortalidad. En cambio, el riesgo de sangrado mayor, sangrado en SNC y gastrointestinal siempre fue mayor en los pacientes que tomaban aspirina(13).

En conclusión, no hay beneficio de usar aspirina para prevención primaria en ninguna población, ni siquiera en diabéticos y pacientes catalogados con alto riesgo cardiovascular. En cambio, su uso aumenta de manera considerable el riesgo de sangrado mayor, principalmente SGI, pero incluso también pareciera aumentar el riesgo de sangrado en el sistema nervioso central. Cada vez que el personal médico

que trabaja en atención primaria y en programas de riesgo cardiovascular se encuentre con pacientes que tomen aspirina, deberán interrogar su indicación y, si finalmente no se encuentra, se deberá suspender su prescripción.

Prevención secundaria

Los medicamentos dirigidos a modular la función plaquetaria son quizás el grupo farmacológico pilar del manejo de los pacientes con enfermedad coronaria^(14,15). A continuación, se mencionará la indicación y la utilidad de este grupo farmacológico en diferentes escenarios: enfermedad coronaria estable, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Enfermedad coronaria estable: Aspirina es la terapia de elección para el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria estable. Las dosis entre 75 y 150 mg al día logran inhibición completa de la COX-1. En un metaanálisis publicado en *Lancet por Antithrombotic Trialist Collaboration* (ATT), se encontró que la aspirina en los grupos de prevención secundaria lograba disminución del 20% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (RR: 0,80 [IC 0,73 a 0,88]) y disminución del 31% en la incidencia de infarto (RR: 0,69 [IC 0,60 a 0,80])⁽¹⁶⁾.

Clopidogrel es el inhibidor P2Y12 mejor estudiado para el manejo de la enfermedad coronaria estable que se maneja de manera conservadora. La evidencia más importante deriva del estudio CAPRIE que asignó pacientes con enfermedad aterosclerótica (ACV reciente, infarto agudo de miocardio reciente o enfermedad arterial sintomática) a clopidogrel (75 mg al día) vs. aspirina (325 mg al día). En el estudio se demostró disminución del 8,7% (IC 0,3 a 16,55) en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto o ACV isquémico (superior en el subgrupo de enfermedad arterial más no en el de infarto). Aunque otros inhibidores P2Y12 han mostrado una mayor eficacia que clopidogrel en el escenario de SCA, no han sido suficientemente estudiados en enfermedad coronaria estable⁽¹⁷⁾.

Respecto al escenario de la enfermedad coronaria estable que se maneja de manera intervencionista, se recomienda

el uso de doble antiagregación con clopidogrel durante al menos seis meses, independiente del tipo de stent empleado. En pacientes con riesgo de sangrado elevado, la duración de la terapia podría reducirse a 1 o 3 meses según el contexto clínico. En los pacientes que se llevan a bypass coronario para manejo de la enfermedad coronaria estable, hay poca evidencia de la utilidad de la doble antiagregación para impactar la sobrevida o las complicaciones tromboembólicas; algunos estudios han mostrado que podría disminuir la oclusión de los injertos venosos (mas no arteriales)^(7,18).

En conclusión, aspirina es el medicamento de elección en el tratamiento del paciente con enfermedad coronaria estable que se maneja de manera conservadora. El uso de clopidogrel está avalado como una alternativa en pacientes con alergia o hipersensibilidad al medicamento. El uso rutinario de terapia dual (aspirina + iP2Y12), no se recomienda fuera de los escenarios de revascularización percutánea. En los pacientes que se llevan a revascularización quirúrgica por enfermedad coronaria estable, hay poca evidencia del beneficio de la doble antiagregación y la monoterapia con aspirina es la base del manejo farmacológico.

Síndromes coronarios agudos: independiente del escenario (infarto con elevación del ST o sin elevación del ST) y de la estrategia de manejo (revascularización percutánea, quirúrgica o manejo conservador), la aspirina es uno de los pilares de manejo de los pacientes que cursan con un SCA. Incluso en la era pre-angioplastia el medicamento logró demostrar, en diferentes ensayos clínicos, disminución de la incidencia de infarto y de muerte. Es por esto, por lo que debe suministrarse en todos los pacientes. Se recomienda dar en el escenario agudo una dosis de carga de 150 a 300 mg de aspirina sin cubierta entérica, para aquellos que no vienen recibiendo el medicamento y ofrecer solo 75 a 100 mg/día al que consume crónicamente el mismo; luego del evento deberá continuarse el uso indefinido del medicamento a dosis bajas (75 a 100 mg).

El uso de un inhibidor del receptor de P2Y12 está fuertemente indicado en todos los pacientes con SCA (independiente de la estrategia de manejo)^(7,18). En el estudio CURE (Yusuf et al.), se logró demostrar en pacientes con síndro-

me coronario agudo que la adición de clopidogrel (300 mg en carga, seguidos de 75 mg/día) a la terapia con aspirina disminuía en 20% el resultado compuesto de muerte (RR: 0,8 [IC 0,72 a 0,9]), infarto no fatal y ACV. En el CURE, el 64% de los pacientes no fueron llevados a intervencionismo percutáneo, lo cual muestra la eficacia de la terapia incluso en pacientes que se manejan de manera conservadora(19). Posteriormente, la dosis de clopidogrel se estudió en el ensayo clínico CURRENT OASIS 7 (Mehta et al.) en pacientes con SCA que iban a ser llevados a terapia intervencionista. En este estudio se compararon dosis altas de clopidogrel (en el grupo de intervención clopidogrel 600 mg el día 1, seguida de 150 mg/día los días 2 a 7, luego 75 mg/día) vs. dosis estándar (clopidogrel 300 mg de carga seguida de 75 mg/día). No hubo diferencias en el desenlace primario (compuesto de muerte, infarto y ACV) a los 30 días (RR: 0,94 [IC 0,83 a 1,06]), pero un subanálisis preespecificado encontró que en los pacientes que se llevaron a intervención coronaria percutánea, las dosis altas de clopidogrel se asociaron a mejores desenlaces (HR: 0,86 [IC 0,74 a 0,99]). De este estudio sale la recomendación de usar dosis altas de clopidogrel en pacientes que serán llevados a intervencionismo coronario(20).

A pesar de la eficacia antiplaquetaria demostrada con clopidogrel cuando se añade a aspirina en el manejo de los pacientes con SCA, se ha encontrado que hasta el 10% de los pacientes tendrán eventos isquémicos recurrentes durante el primer año con una tasa de trombosis del stent que asciende hasta el 2%. Esto motivó el diseño de nuevos inhibidores P2Y12 con un mejor perfil de eficacia.

El primero de ellos en ser evaluado en un gran ensayo clínico fue el Prasugrel en el estudio TRITON-TIMI 38 (Antman et al.). En este ensayo clínico, a los pacientes programados para intervención coronaria percutánea por síndrome coronario (fue necesario conocer la anatomía coronaria antes de la administración del medicamento) se les asignó prasugrel (60 mg carga, luego 10 mg/día de mantenimiento) o clopidogrel (300 mg carga, luego 75 mg/día). Prasugrel logró reducir en 19% el desenlace cardiovascular compuesto (HR: 0,81 [IC 0,73 a 0,9]), así como otros desenlaces: infarto de miocardio, necesidad de revascularización y trombosis del stent. En el desenlace de

seguridad, el medicamento se asoció a mayores tasas de sangrado amenazante de la vida (1,4% prasugrel vs. 0,9% clopidogrel) y sangrado fatal (0,4% vs. 0,1%; P=0,002). En el subgrupo de pacientes con isquemia cerebral transitoria, prasugrel aumentó las tasas de efectos adversos y no mostró beneficio en >75 años ni en personas con <60 kg, por lo que no se recomienda en estos subgrupos(21).

Ticagrelor fue evaluado en el estudio PLATO (Wallentin et al.). En el ensayo, los pacientes con SCA (con o sin elevación del ST) se asignaron a ticagrelor (180 mg carga, luego 90 mg cada 12 horas) o clopidogrel (300 a 600 mg de carga, luego 75 mg/día). Ticagrelor redujo en 16% el desenlace cardiovascular compuesto (HR: 0,84 [IC 0,77 a 0,92]) y, redujo la mortalidad por todas las causas (4,5% ticagrelor vs. 5,9% clopidogrel, P <0,001), sin diferencias en las tasas de sangrado mayor(22).

Los diferentes inhibidores del receptor P2Y12 tienen un tiempo de antiagregación diferencial y este comportamiento cobra especial importancia en el tratamiento de los pacientes que han sido manejados con dosis de cargas en el contexto de un síndrome coronario agudo que es candidato a bypass. Primero, porque está indicado el uso rutinario de doble terapia antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo cuya estrategia de manejo es la revascularización quirúrgica (se recomiendan 12 meses de doble terapia si no existe un aumento en el riesgo de sangrado). Segundo, porque la realización de un bypass coronario bajo el efecto de los inhibidores P2Y12 se asocia al aumento de las complicaciones hemorrágicas perioperatorias. De allí que, la recomendación actual sea realizar el procedimiento por lo menos 3 días luego de haber suspendido el ticagrelor, 5 días con el clopidogrel y 7 días con el prasugrel(7,18).

Un gran reto para el clínico es definir el tiempo de antiagregación dual luego de la implantación de un stent o revascularización quirúrgica, pues si bien la recomendación general es prolongar la terapia hasta por 12 meses, muchos pacientes, por el riesgo de sangrado o la necesidad de prescindir de la antiagregación dual (ej. programación de cirugía preferente), requieren terapias acortadas. En pacientes con alto riesgo de sangrado se considerará

entonces antiagregación solo durante seis meses. Para definir el riesgo de sangrado es necesaria una evaluación clínica juiciosa de los factores de riesgo y como herramientas para ayudar a tomar la mejor decisión existen escalas que, aunque aún no están validadas en ensayos clínicos, han demostrado en estudios observacionales gran poder para predecir el riesgo de sangrado. La mejor de ellas es probablemente el PRECISE-DAPT score (incluye cinco variables: edad, creatinina, hemoglobina, glóbulos blancos e historia de sangrado), cuando es >25 puntos, predice alto riesgo de sangrado con terapia >6 meses, sin evidencia de empeoramiento del resultado en eventos isquémicos, con número necesario para dañar de 38 (para calcularlo puede acceder a la web^(23,24): <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>)

En conclusión, las guías actuales recomiendan ofrecer doble terapia antiagregante combinando dosis bajas de aspirina (75 a 100 mg) y un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) por al menos 12 meses en pacientes que se manejan de manera conservadora o que van a intervencionismo coronario percutáneo (independiente del tipo de stent usado). El uso de inhibidores de P2Y12 potentes (ticagrelor o prasugrel) se prefiere sobre el clopidogrel. Este último, se prefiere en escenarios en los que hay poca evidencia con los otros iP2Y12 y que están mejor estudiados con esta molécula como son los síndromes coronarios que se llevan a trombósis y en los casos donde está indicado el uso concomitante de terapia anticoagulante a largo plazo. El uso de prasugrel no se recomienda en pacientes en los que se desconoce la anatomía coronaria. La terapia doble antiagregante >12 meses podría ser considerada en pacientes seleccionados que toleran el régimen sin sangrado.

Antiagregación en enfermedad cerebrovascular

Una vez conocido un ACV o AIT, independientemente de la etiología (salvo fibrilación auricular, pues en ese caso requeriría anticoagulación), se debe iniciar antiagregación con aspirina, clopidogrel o con aspirina de liberación sostenida más dipiridamol. La evidencia más robusta la tiene la aspi-

rina y, en la actualidad, sigue siendo la primera línea para prevención secundaria. Varios metaanálisis de *Antithrombotic Trialists Collaboration* (ATC), han intentado resumir la evidencia disponible a la fecha. En el 2009, un metaanálisis que incluyó 16 estudios de prevención secundaria demostró disminución del 16% de eventos vasculares y un 22% de ACV específicamente. Un análisis en 2016, de pacientes individuales publicados en 12 estudios (casi 16.000 pacientes), demostró que el mayor beneficio ocurre en las primeras semanas después de un evento (ACV o AIT), la reducción del riesgo relativo fue del 58% (HR: 0,42 [IC: 0,32 a 0,55]), con mayor beneficio incluso en los pacientes con AIT y ACV menor⁽²⁵⁾. Además, varios estudios han demostrado cómo aumenta la incidencia de eventos en los pacientes que suspenden la terapia, sobre todo en los siguientes 6 a 10 días tras la suspensión del medicamento.

El estudio CAPRIE con cerca de 19.000 pacientes, intentó demostrar la superioridad del clopidogrel sobre la aspirina en pacientes con ACV, enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica para prevención secundaria, y aunque en el subgrupo de enfermedad arterial periférica pareciera ser superior el clopidogrel, la calidad de la evidencia es insuficiente para recomendar su uso como primera línea. El uso de clopidogrel debe restringirse a los pacientes con intolerancia u otra contraindicación para el consumo de aspirina⁽¹⁷⁾.

La combinación de aspirina y clopidogrel no adiciona beneficio en cuanto a la disminución de eventos y, en cambio, sí se asocia al aumento significativo del riesgo de sangrado mayor, incluso amenazante de la vida; esto cuando se comparó la terapia combinada con monoterapia de clopidogrel (estudio MATCH) y monoterapia de aspirina (estudio CHARISMA)^(26,27).

La combinación de aspirina de liberación extendida con dipiridamol demostró mayor beneficio en prevención secundaria que aspirina en dos estudios (ESPS-2 y *ESPRIT*), sin embargo, la evidencia no es contundente y no tenemos este medicamento disponible en nuestro medio⁽²⁸⁾.

En conclusión, en pacientes con ACV o AIT se debe iniciar prevención secundaria con aspirina (más que clopidogrel

o la combinación de los dos), inmediatamente después de ocurrido el evento y no se debe suspender. Si el paciente es llevado a trombólisis, la antiagregación se iniciará luego de 24 horas. Si la etiología es fibrilación auricular, la prevención secundaria debería hacerse con anticoagulación.

Antiagregación en enfermedad arterial periférica y enfermedad carotídea

No hay evidencia disponible en ensayos clínicos que sustente la antiagregación en pacientes con enfermedad carotídea asintomática (estenosis >50%), aunque hay estudios observacionales que lo sugieren, como intervención para disminuir el riesgo de ACV y otras enfermedades cardiovasculares. En pacientes con enfermedad sintomática el manejo con aspirina está indicado, y como alternativa tenemos el clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina. En general, no se recomienda antiagregación dual, aunque el estudio CARESS, en el que participaron apenas 108 pacientes, demostró disminución del riesgo de ACV asintomático en el 37% en la primera semana, sin aumento en el riesgo de sangrado⁽²⁹⁾. Podría considerarse la antiagregación dual en los pacientes que solo reciben manejo médico, iniciando en las primeras 24 horas y hasta el primer mes. En los pacientes que se lleven a implantación de stent carotídeo sí se recomienda la antiagregación dual, dos ensayos clínicos demostraron aumento en los episodios de trombosis del stent en los pacientes que solo tomaban aspirina y por eso se suspendieron de manera prematura. La duración de la antiagregación dual es incierta, se recomienda por lo menos llevarla hasta el primer mes. Si el paciente se lleva a endarterectomía quirúrgica se recomienda antiagregación indefinida con aspirina.

En los pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática no se recomienda inicio de antiagregación. Dos estudios en población general con índice tobillo brazo (ITB) <0,95 y uno en diabéticos (ITB <1), no lograron demostrar beneficio de la intervención. En pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros inferiores sintomática, siempre se deberá considerar la antiagregación y la intervención dependerá del manejo adicional (endovascular

o quirúrgico). El objetivo es prevenir eventos en las extremidades e incluso eventos cardiovasculares en otros territorios. En pacientes que sean llevados a revascularización endovascular se recomienda antiagregación dual (aspirina más clopidogrel) por lo menos durante el primer mes, independientemente del tipo de stent utilizado, metálico o con liberación de medicamento. Dos estudios, Zilver PTX⁽³⁰⁾ e IN.PACT SFA⁽³¹⁾, respaldan el beneficio de la doble antiagregación, en el primero los pacientes se dejaron con doble antiagregación por dos meses y, en el segundo, la mitad de los pacientes la tuvieron durante un año. En pacientes con intervención infrapoplítea se recomienda doble antiagregación durante un año, aunque la evidencia que respalda esta conducta es limitada. Fuera de este escenario no se recomienda doble antiagregación, ni siquiera a pesar de la implantación de prótesis, intervención evaluada en el estudio CASPAR⁽³²⁾. Un estudio que mencionamos previamente, CAPRIE, demostró en un análisis post hoc que en los pacientes con enfermedad arterial periférica el uso de clopidogrel fue superior a la aspirina para disminuir mortalidad (HR: 0,76 [IC 0,64 a 0,91]) y eventos cardiovasculares (HR: 0,78 [IC 0,65 a 0,93]), aunque esto no ha sido validado en otros estudios⁽³³⁾.

En los pacientes con enfermedad arterial periférica e indicación de anticoagulación siempre se deberá reevaluar la indicación de anticoagulación. El abordaje tiene similitud a lo que hacemos en enfermedad coronaria. En pacientes asintomáticos o que sean llevados a cirugía se dejará solo anticoagulación (warfarina o anticoagulante directo). Si se realiza intervención endovascular, se deberá garantizar anticoagulación más antiagregación, por lo menos durante un mes, luego de ello dependerá del riesgo de sangrado. En los casos de intervención infrapoplítea podría considerarse triple terapia: doble antiagregación más anticoagulación⁽³⁴⁾.

Antiagregación en causas misceláneas

Trombocitosis esencial, policitemia rubra vera y otros trastornos mieloproliferativos: está claramente descrito el aumento en el riesgo de pre-

sentar eventos cardiovasculares en los pacientes con enfermedades mieloproliferativas, especialmente en la trombocitosis esencial (TE), la policitemia rubra vera (PRV) y la mielofibrosis primaria. Existen varios estudios observacionales en TE y un ensayo clínico en PRV, los cuales no lograron demostrar disminución en la mortalidad, pero si evidenciaron reducción significativa en el compuesto de eventos cardiovasculares: ACV, infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y mortalidad cardiovascular. Las dosis recomendadas son bajas y algunos autores sugieren dar doble dosis baja diaria por la menor capacidad de antiagregación que tiene la aspirina en esta población. La indicación de antiagregación dependerá de la clasificación del riesgo. En PRV existen dos categorías de riesgo: alto riesgo (>60 años o historia de trombosis) y bajo riesgo (ausencia de ambos factores). En TE el riesgo se clasifica en cuatro categorías:

- 1. Muy bajo riesgo:** en <60 años, sin historia de trombosis y JAK-2 negativo.
- 2. Bajo riesgo:** en <60 años, sin historia de trombosis y JAK-2 positivo.
- 3. Riesgo intermedio:** >60 años, sin historia de trombosis y JAK-2 negativo.
- 4. Alto riesgo:** historia de trombosis o >60 años con JAK-2 positivo.

Es importante resaltar que los pacientes con recuentos plaquetarios $>1'000.0000$ células/mm³, tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad de Von Willebrand adquirida y, en consecuencia, predisposición al sangrado. En PRV, deberían recibir aspirina todos los pacientes clasificados como de alto riesgo. También se deberá considerar la antiagregación en los pacientes de bajo riesgo pero que tengan de base alto riesgo cardiovascular⁽³⁵⁾. En TE, los pacientes de muy bajo riesgo no requieren antiagregación, pero en los clasificados de bajo riesgo en adelante, se deberá considerar una dosis única de aspirina o incluso

doble dosis según la evaluación del riesgo. Siempre se deberá evaluar el riesgo de sangrado antes de instaurar la terapia⁽³⁶⁾.

Antiagregación en trombofilias: por la poca frecuencia de estas enfermedades, la posibilidad de realizar ensayos clínicos es menor, no obstante, existe evidencia que favorece el uso de antiagregación, específicamente aspirina, en dos escenarios:

- **Síndrome antifosfolípido:** se recomienda prescribir aspirina en pacientes con lupus con presencia de anticuerpos antifosfolípidos y en ausencia de eventos tromboembólicos. También se ha recomendado la adición de aspirina a la anticoagulación en algunos pacientes con historia de eventos trombóticos recurrentes a pesar de tener la anticoagulación (con warfarina) en metas⁽³⁷⁾.
- **Síndrome de plaquetas pegajosas:** aunque esta condición se ha reconocido, aún no se ha consolidado la evidencia sobre su existencia, el diagnóstico ni el tratamiento. Sin embargo, si se diagnostica síndrome de plaquetas pegajosas en un paciente con historia de evento trombótico, hay consenso general en iniciar tratamiento con terapia antiagregante⁽³⁸⁾.

Existen muchos otros escenarios en los que la terapia antiagregante podría tener papel, pero la evidencia es menos disponible y escapa al alcance de esta revisión.

La gran conclusión es que la aspirina sigue siendo el principal medicamento que tenemos disponible para intervenir en los pacientes que se benefician de prevención secundaria, con el fin de reducir la mortalidad y nuevos eventos. Por el contrario, hay suficiente evidencia para desaconsejar el uso de aspirina como prevención primaria en todos los escenarios (hay limitadas excepciones que se dejarán para manejo de especialistas). La tarea de ahora en adelante será suspender aspirina en quien no esté indicado y explicarle al paciente los motivos de la intervención.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [internet]. 2017 [citado 2019 mar. 7]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Braña MF, Del Río LA, Trives C, Salazar N. La verdadera historia de la Aspirina. An R Acad Nac Farm. 2005;74(5):813-9.
3. Drugs. Aspirin monograph [internet]. 2019 [citado 2019 mar. 7]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/aspirin.html>
4. Guo W, Lu W, Xu Y, Wang L, Wei Q, Zhao Q. Relationship between adverse gastric reactions and the timing of enteric-coated aspirin administration. Clin Drug Investig. 2017;37(2):187-93.
5. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal D, Buxton ILO. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman B, editores. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: McGraw-Hill; 2010.
6. Storey RF. New P2Y12 inhibitors. Heart. 2011;97(15):1262-7.
7. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
8. Spencer F, Guyatt G, Tampi M, Golemic B. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer [internet]. UpToDate [citado 2019 feb. 15]. 2019. Disponible en: <https://bit.ly/20CpwtX>
9. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10152):1036-46.
10. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-39.
11. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1509-18.
12. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019;40(7):607-17.
13. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. JAMA. 2019;321(3):277-87.

14. Hennekens C. Aspirin for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease [internet]. UpToDate [citado 2019 feb. 16]. 2019. Disponible en: <https://bit.ly/2OySY4g>
15. Degrauwe S, Pilgrim T, Aminian A, Noble S, Meier P, Iglesias JF. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Open Hear.* 2017;4(2):e000651.
16. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
18. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
19. Mahoney EM, Mehta S, Yuan Y, Jackson J, Chen R, Gabriel S, et al. Long-term cost-effectiveness of early and sustained clopidogrel therapy for up to 1 year in patients undergoing percutaneous coronary intervention after presenting with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Am Heart J.* 2006;151(1):219-27.
20. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.
21. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J.* 2006;152(4):627-35.
22. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014;35(31):2083-93.
23. PREdicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE DAPT) [internet]. S. f. [citado 2019 mar. 7]. Disponible en: <http://precisedaptscore.com/predapt/>
24. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389(10073):1025-34.
25. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.

26. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8.
27. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
28. Dippel DWJ, Maasland L, Halkes P, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, et al. Prevention with low-dose aspirin plus dipyridamole in patients with disabling stroke. *Stroke* [internet]. 2010;41(11):2684-6. Disponible en: <https://www.aha-journals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.586453>
29. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection. *Circulation*. 2005;111(17):2233-40.
30. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery. *Circulation*. 2016;133(15):1472-83.
31. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, et al. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2329-38.
32. Belch JJF, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Biasi BM, Cairois M, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):825-33.
33. Ferreira JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):769-77.
34. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
35. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Opin Hematol*. 2017;25(2):1.
36. Tefferi A, Barbui T. Essential thrombocythemia and polycythemia vera: focus on clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-93.
37. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155-61.
38. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(06):674-83.

Estado del arte de la vitamina D

Julio César Valencia Maturana

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La medición de los niveles de vitamina D y la suplementación con vitamina D oral se han convertido en algo común en la práctica clínica. En 2014, los niveles de vitamina D fueron la quinta prueba de laboratorio más común ordenada para los pacientes de *Medicare*, con un costo total de \$323 millones. Aunque la vitamina D se identificó por primera vez como una vitamina, ahora se considera una prohormona, ya que se puede sintetizar en la piel a través de la exposición a la luz solar. Aunque la deficiencia de vitamina D se ha calificado como un problema mundial, estimaciones de la carga de la enfermedad se basan en valores de laboratorio, en lugar de problemas de salud que pueden atribuirse de manera confiable a niveles bajos de la vitamina D⁽²⁾. La vitamina D es crítica para la mineralización esquelética, numerosos estudios observacionales han relacionado los bajos niveles de 25-hidroxivitamina D a las fracturas. En los últimos años, la atención se ha dirigido hacia los efectos no esqueléticos de la insuficiencia de vitamina D, particularmente en relación con el cáncer, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus. Esta revisión trata de resumir la comprensión actual con respecto a la deficiencia de vitamina D y los efectos de la suplementación con vitamina D en los resultados de salud⁽¹⁴⁾.

Metabolismo

Los seres humanos obtienen la vitamina D de la exposición a la luz solar (alrededor del 40 al 50%), de su dieta (entre

100 y 200 UI por día) y de los suplementos dietéticos. La radiación ultravioleta B solar (longitud de onda, 290 a 315 nm) penetra en la piel y convierte el 7-dihidroxi-vitamina D3 en previtamina D3. La vitamina D de la piel y la dieta (vitamina D3 o colecalciferol y vitamina D2 o ergocalciferol) se metabolizan en el hígado a 25-dihidroxi-vitamina D (25 [OH] D o calcidiol). La 25 (OH) D refleja los depósitos corporales y es el que debe medirse en la práctica clínica. La 25 (OH) D se metaboliza en los riñones por la enzima 1α hidrolasa a su forma activa, 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25 [OH] D o calcitriol). La producción renal de 1,25 (OH) D es regulada por los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea y los niveles séricos de calcio y fósforo. Sin la vitamina D, solo se absorbe del 10 al 15% del calcio en la dieta y alrededor del 60% del fósforo. La 1,25 (OH) D aumenta la eficiencia de la absorción intestinal de calcio de 30 a 40% y la absorción de fósforo a aproximadamente 80% ⁽¹⁸⁾. En el estudio de *Bischoff-Ferrari* et al., en 2006, los niveles séricos de 25 (OH) D se relacionaron directamente con la densidad mineral ósea en hombres, mujeres, negros y mexicoamericanos, con una densidad máxima alcanzada cuando el nivel de 25 (OH) D alcanzó 40 ng/mL o más. En otro estudio, *Heaney* et al., en 2003, cuando el nivel fue de 30 ng/mL o menos, hubo una disminución significativa en la absorción intestinal de calcio que se asoció con aumento de la hormona paratiroidea. Además de su papel en la homeostasis del calcio y los huesos, la vitamina D potencialmente regula muchas otras funciones celulares ⁽¹⁴⁾. El receptor de vitamina D se expresa casi universalmente en células nucleadas; al menos 10 tejidos fuera del riñón expresan 1α hidroxilasa y, por lo tanto, la hormona activa se

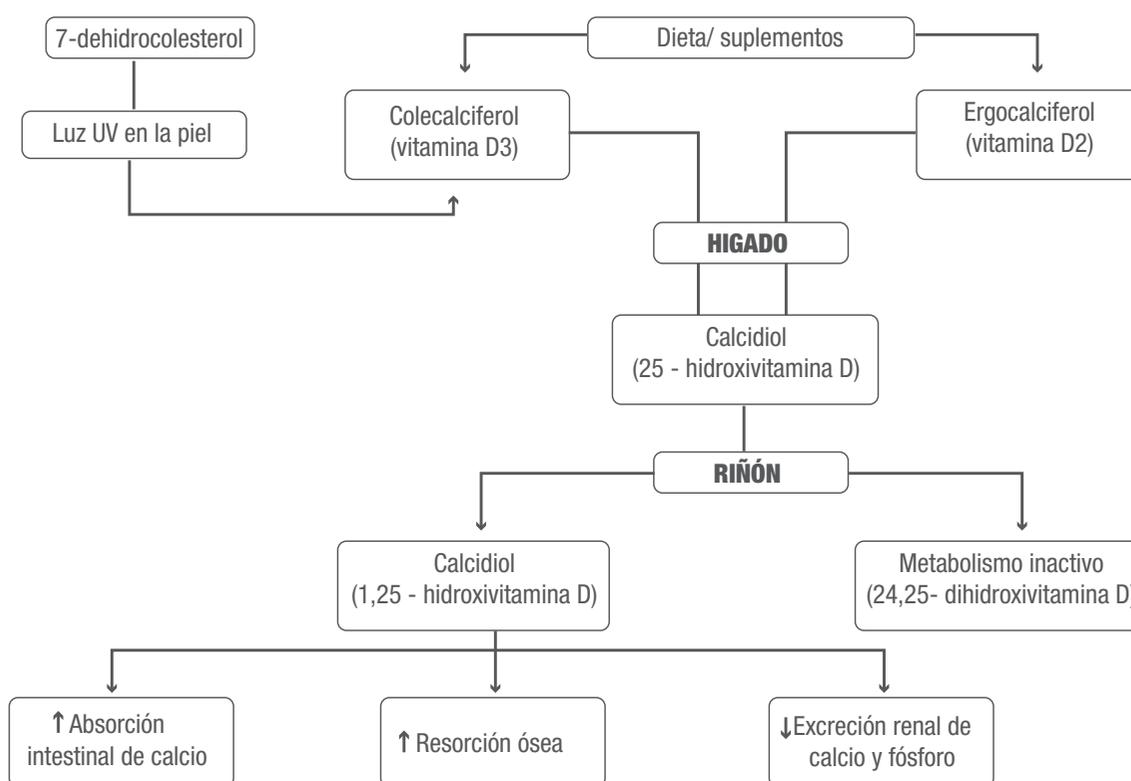
Consulta externa

Antiagregación en dos escenarios

puede generar de forma auto o paracrina. Aproximadamente el 3% del genoma humano está bajo el control de 1,25 (OH) D, mediando múltiples acciones como la proliferación celular,

la diferenciación celular, la apoptosis, el estrés oxidativo, el transporte de membranas, la homeostasis de matrices, la mineralización y la adhesión celular⁽¹⁸⁾ (Ver figura 1).

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



Fuente: tomado de Dawson-Hughes B, et al. UpToDate. Feb 08, 2019.

Requerimientos

La Academia Nacional de Medicina (anteriormente Instituto de Medicina) publicó un informe de ingesta dietética de referencia para una variedad de nutrientes, incluida la vitamina D. El informe incluyó el requisito promedio estimado, la cantidad diaria recomendada y el nivel de ingesta superior tolerable. El requisito promedio estimado es de 400 UI por día. La canti-

dad diaria recomendada es de 600 UI por día para personas de 1 a 70 años, de 800 UI por día para personas >70 años y, refleja la ingesta necesaria para mantener la salud ósea en personas con mayor necesidad biológica. El nivel de ingesta superior tolerable es de 4.000 UI al día. El requisito promedio estimado y la cantidad diaria recomendada suponen una exposición al sol mínima o nula⁽²⁾.

Fuente

Pocos alimentos contienen naturalmente o están fortificados con vitamina D. La D representa D2 o D3. La vitamina D2 se fabrica a través de la irradiación ultravioleta de ergosterol a

partir de la levadura y la vitamina D3 a través de la irradiación ultravioleta de 7-dehidrocolesterol de lanolina. Ambos se usan en suplementos de vitamina D de venta libre, pero la forma disponible con receta en los Estados Unidos es la vitamina D2⁽¹⁸⁾ (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Fuentes de vitamina D

Alimento	Unidad Internacional (UI) por porción
Hongos Shitake secos al sol, 3,5 onzas	1.600
Aceite de hígado de bacalao, 1 cucharada (15 mL)	1.360
Salmón, cocido, 3 onzas (85 g)	794
Setas expuestas a luz UV, 3 onzas (85 g)	400
Caballa, cocida, 3 onzas (85 g)	388
Atún, enlatado en agua, escurrido, 3 onzas (85 g)	154
Leche sin grasa, fortificada, 8 onzas (240 mL)	115 a 124
Jugo de naranja fortificado, 8 onzas (240 mL)	100
Yogur, fortificado, 6 onzas (180 mL)	80
Margarina, fortificada, 1 cucharada (15 g)	60
Sardinas, enlatadas en aceite, 2 sardinas	46
Hígado de res, cocinado, 3,5 onzas (100 g)	46
Cereal, fortificado, 6 a 8 onzas (227 g)	40
Huevo, 1 entero (la vitamina D en la yema)	25
Queso, suizo, 1 onza (29 g)	6

Fuente: tomado de Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.

Medición

La medición de la vitamina D es notoriamente difícil, debido principalmente a la naturaleza hidrofóbica de la molécula (estrecha unión a proteínas plasmáticas), a la existencia de tres formas (25-hidroxivitamina D3, 25-hidroxivitamina D2 y 3 epi-25-hidroxivitamina D) estructuralmente diferentes y, además, a la presencia de otras sustancias en el suero de carácter lipídico, que se comportan de manera idéntica a la 25 (OH) D; este último, es llamado efecto de matriz y compromete seriamente la precisión de la prueba de inmunoensayo; los efectos de la matriz se superaron utilizando los métodos de cromatografía líquida (HPLC, siglas en inglés) y espectrometría de masas en tándem (LC/MS, siglas en inglés). El programa de estandarización de la vitamina D especifica que una variación aceptable en la precisión del ensayo es del 10%. En la práctica, este nivel de precisión significa que, si el valor de prueba de un ensayo es de 30 ng/mL, los médicos pueden estar seguros en un 95% de que el valor real está entre 24 y 36 ng/mL (60 a 90 nmol/L)(14).

Deficiencia

La Academia Nacional de Medicina concluyó que los niveles séricos de 25 (OH) D de 12 a 20 ng/mL se correlacionan con la exposición a la vitamina D necesaria para mantener la salud ósea. Las personas con niveles <12 ng/mL son generalmente deficientes, ya que tienen un riesgo significativo de enfermedad ósea. El 97,5% de las personas con niveles >20 ng/mL tienen vitamina D adecuada para la salud ósea. Estos valores no son universalmente aceptados. Por ejemplo, la guía de 2011 de la Sociedad de Endocrinos (Endocrine Society, en inglés) define la insuficiencia de vitamina D como un nivel entre 21 y 29 ng/mL (52 a 72 nmol/L), citando estudios bioquímicos tempranos que muestran mayor absorción de calcio y niveles disminuidos de hormona paratiroidea hasta el umbral de 30 ng/mL (75 nmol/L). Para un individuo, el valor específico en el rango normal puede no reflejar la suficiencia. Por ejemplo, el valor de 12 ng/mL reflejará una vitamina D adecuada para aquellos con baja necesidad biológica, pero puede ser inadecuado para aquellos con una alta necesidad biológica(2).

Controversias

Un problema actual con relación al estado de la vitamina D es que, en algunos estudios, el punto de corte utilizado para definir la deficiencia de la vitamina D no guarda relación con algunos desenlaces; esto nos hace pensar que aún no sabemos cuál es el valor ideal para obtener los mejores resultados en relación a la salud extra esquelética:

Supresión de la PTH: este punto es controversial dado que existe gran variabilidad biológica. Hay pacientes que con valores relativamente bajos de 25 (OH) D (<20 ng/mL) tienen PTH normal y otros pacientes con PTH alta sin hiperparatiroidismo primario, con 25-dihidroxivitamina D >30 ng/mL. Por ende, este criterio debe ser usado de manera individual(9).

Absorción de calcio: el valor estimado para generar absorción máxima de calcio es realmente muy bajo, estimado en 4,4 ng/mL, por tal motivo, este no puede ser el criterio para definir normalidad.

Prevención de fracturas: este punto es todavía más controversial, dado que la reposición con dosis altas (500.000 UI una vez al año) para obtener una concentración >30 ng/mL no demostró disminución en fracturas ni mejoría en la densidad mineral ósea(9).

Niveles en negros: una paradoja desconcertante. El estudio de Powe et al., en 2013, publicado en *N Engl J Med*, confirmó que los negros tenían una mayor densidad mineral ósea y menores niveles de 25 (OH) D que los blancos. Sin embargo, cuando los autores midieron los niveles de proteína de unión a la vitamina D y calcularon la 25 (OH) D libre, encontraron que los negros tenían niveles más bajos de proteína de unión a la vitamina D que los blancos, pero que sus niveles de 25 (OH) D biodisponibles eran similares a los de los blancos(12).

Epidemiología

Cuando los niveles de 25 (OH) D alcanzan valores de 30 a 40 ng/mL (75 a 100 nmol/L), los niveles de hormona para-

tiroidea comienzan a estabilizarse y el transporte de calcio intestinal aumenta entre el 45 y el 65%. Dados estos datos, se consideró que niveles de 25 (OH) D <20 ng/mL indicaban deficiencia, niveles entre 21 y 29 ng/mL indicaban insuficiencia y niveles >30 ng/mL indicaban suficiencia. Con el uso de estas definiciones, se estimó que 1.000 millones de personas en todo el mundo tenían deficiencia o insuficiencia de vitamina D, que entre el 40 y el 100% de los hombres y mujeres de edad avanzada estadounidenses y europeos tenían deficiencia de vitamina D, que más del 50% de las mujeres posmenopáusicas que tomaban medicamentos para la osteoporosis tenían niveles de 25 (OH) D por debajo de 30 ng/mL, al igual que el 52% de los adolescentes hispanos y negros en un estudio en Boston y, el 48% de las niñas preadolescentes blancas en un estudio en Maine, tenían alto riesgo de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, hubo un error al determinar ese *punto de corte*, debido a que la Academia Nacional de Medicina, estableció que el objetivo de la suplementación es alcanzar el requisito promedio estimado (RPE), el cual es 400 UI por día para personas de 1 a 70 años y 600 UI por día para personas >70 años, ingesta correspondiente a un nivel sérico de 25 (OH) D de 16 ng/mL (40 nmol/L). El nivel de 25 (OH) D de 20 ng/mL (50 nmol/L), corresponde al requisito estimado más alto (600 UI por día para personas de 1 a 70 años y 800 UI por día para personas >70 años). La aplicación del método correcto a los datos de la encuesta nacional de examen de salud y nutrición (NHANES, siglas en inglés) de 2007 a 2010 reveló que el 13% de los estadounidenses de 1 a 70 años están *en riesgo* de insuficiencia de vitamina D y que menos del 6% son deficientes en vitamina D (niveles séricos de vitamina

D <12,5 ng/mL). En Suramérica, varios estudios mostraron prevalencia muy alta de personas que tenían 25 (OH) D por debajo de 20 ng/mL. En mujeres institucionalizadas que viven en Argentina, el 86% tenía una 25 (OH) D por debajo de 20 ng/mL(7). Diferentes autores han publicado algunos artículos en Colombia sobre la prevalencia de la deficiencia de vitamina D. *Molina et al.*, en 2011, encontró en mujeres posmenopáusicas que el 55,1% tenían insuficiencia, el 16,6% deficiencia y el 28,3% niveles adecuados de vitamina D(15). *González-Devia et al.*, en 2010, encontraron en adultos con osteopenia y osteoporosis niveles suficientes en el 30,5%(17). *Hormaza et al.*, en 2011, encontraron en un servicio de ginecología prevalencia de 76% de niveles de vitamina D <10 ng/mL(16). *Rosero et al.*, en 2013, encontraron que el 40% de las mujeres posmenopáusicas tenían insuficiencia de vitamina D y el 21% deficiencia de la misma. La debilidad de estos artículos es que fueron realizados en muestras de mujeres enfermas que asistieron a la consulta de endocrinología y ginecología, estaban en la menopausia, tenían osteoporosis o baja masa ósea. No hay estudios que evalúen la deficiencia de vitamina D en Colombia en población sana con un diseño adecuado para conocer la realidad de este problema(9).

Etiologías

Hay muchas causas de deficiencia de vitamina D, incluida la reducción de la síntesis de la piel y la absorción de la vitamina D, los trastornos hereditarios y adquiridos del metabolismo y, la capacidad de respuesta de la vitamina D(18) (**ver tabla 2**).

Tabla 2. Etiologías de la deficiencia de la vitamina D

Ingesta o absorción deficiente	Dietético Mala absorción Bypass gástrico (cirugía bariátrica, gastrectomía) Enfermedad del intestino delgado Insuficiencia pancreática
Disminución de la síntesis de la piel	Exposición inadecuada a la luz solar Uso de protector solar completo Piel oscura pigmentada
25-hidroxilación defectuosa	Cirrosis

Aumento del catabolismo de la vitamina D a metabolitos inactivos	Anticonvulsivos
Pérdida de la proteína de unión a la vitamina D	Síndrome nefrótico
Defectuoso 1 α 25-hidroxilación	Hipoparatiroidismo Insuficiencia renal Deficiencia de 1 α hidroxilasa (raquitismo dependiente de la vitamina D, tipo 1)
Respuesta defectuosa del órgano diana al calcitriol	Raquitismo resistente a la vitamina D hereditario (raquitismo dependiente de la vitamina D, tipo 2)

Fuente: tomado de Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.

Escenarios clínicos

Musculoesquelético: en una reciente revisión sistemática, metaanálisis y análisis secuencial de ensayos clínicos por Bolland et al., publicada en *The Lancet* en 2018, se evaluaron 81 ensayos clínicos, de asignación al azar, controlados con placebo de adultos (>18 años) que compararon 800 UI/día o más de la vitamina D con controles no tratados, placebo o suplementos de vitamina D de dosis más baja. En relación a los desenlaces primarios, al menos una fractura de cadera o al menos una caída, la vitamina D no tuvo efecto en la fractura total (36 ensayos; n=44.790, HR: 1,00 [IC 0,93 a 1,07]), fractura de cadera (20 ensayos; n=36.655, HR: 1,11 [IC 0,97 a 1,2]), o caídas (37 ensayos; n=34.144, HR:0,97 [IC 0,93 a 1,02]). Con respecto a los desenlaces secundarios como el cambio porcentual en la densidad mineral ósea desde el inicio en la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral, el cuerpo total y el antebrazo, no hubo diferencias clínicamente relevantes. En conclusión, los hallazgos sugieren que la suplementación con vitamina D no previene fracturas o caídas, ni tiene efectos clínicamente significativos en la densidad mineral ósea. No hubo diferencias entre los efectos de dosis más altas y más bajas de vitamina D. Hay poca justificación para usar suplementos de vitamina D para mantener o mejorar la salud musculoesquelética(4).

Cáncer: en el estudio VITAL, publicado en *N Engl J Med* en 2018, 25.871 hombres \geq 50 años y mujeres \geq 55 años, con nivel promedio de 25 (OH) D en 30 ng/mL (77 nmol/L) se asignaron al azar en diseño factorial de dos por dos

hasta 2.000 UI de vitamina D3 y 1 g de ácidos grasos omega 3 o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 5,3 años, se desarrolló cáncer invasivo en una proporción similar de pacientes en los grupos de vitamina D y placebo (6,1 frente al 6,4% con placebo, HR: 0,96, [IC 0,88 a 1,06]). En el análisis de subgrupos preespecificado de pacientes con 25 (OH) D <20 ng/mL (50 nmol/L), los resultados fueron similares. Tampoco hubo diferencias entre los grupos de vitamina D y placebo en la incidencia de cáncer de mama, próstata o colorrectal(1). En análisis post hoc del estudio ViDA, publicado en *JAMA Oncol* en 2018, 5.110 hombres y mujeres de 50 a 84 años, con promedio de 25 (OH) D 25,3 ng/mL (63 nmol/L) se asignaron al azar a la suplementación con vitamina D3 (dosis inicial) 200.000 UI seguidas por 100.000 UI mensuales o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 3,3 años, no hubo diferencias en la incidencia de cánceres invasivos o in situ (6,5 frente a 6,4% en el grupo de placebo, HR: 1,01, [IC 0,81 a 1,25]) (3). Por último, en el estudio de Lappe et al., publicado en *JAMA* en 2017, 2.303 mujeres posmenopáusicas sanas, con promedio de 25 (OH) D 32,8 ng/mL (81,9 nmol/L) se asignaron al azar a 2.000 UI de vitamina D3 y 1.500 mg de calcio al día o placebos idénticos. Después de 4 años, la proporción de pacientes en cada grupo con cáncer recién diagnosticado no difirió significativamente (3,89 y 5,58%, respectivamente, HR: 0,70 [IC 0,47 a 1,02]). Un análisis por sitio del cáncer no mostró diferencias en la incidencia de cáncer de mama entre los dos grupos; hubo muy pocos cánceres en otros sitios para analizar(5).

Eventos cardiovasculares: también en el estudio VITAL, publicado en *N Engl J Med* en 2018, se evaluó los desenlaces cardiovasculares en 25.871 hombres ≥ 50 y mujeres ≥ 55 años, con promedio 25 (OH) D de 30 ng/mL (77 nmol/L), que se asignó al azar en un diseño factorial de dos por dos para 2.000 UI de vitamina D3 y 1 g de ácidos grasos omega 3 o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 5,3 años, el punto final cardiovascular primario (compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular) se desarrolló en una proporción similar de pacientes en los grupos de vitamina D y placebo (3,1 vs. 3,2%, respectivamente, HR: 0,97 [IC 0,85 a 1,12]) (1). Por último, en el estudio de *Scragg et al.*, publicado en *JAMA Cardiol* en 2017, 5.110 adultos de 50 a 84 años, con promedio 25 (OH) D de 25,3 ng/mL (63 nmol/L) fueron asignados al azar a la suplementación con vitamina D3 (dosis inicial 200.000 UI seguidas de 100.000 UI mensual) o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 3,3 años, el desenlace primario, el número de pacientes con enfermedad cardiovascular incidente y muerte, se produjo en una proporción similar de pacientes (11,8 vs. 11,5% en el grupo de placebo, HR: 1,02 [IC 0,87 a 1,20]). En un análisis de subgrupos preespecificado de pacientes con deficiencia de vitamina D (niveles de 25 (OH) D < 20 ng/mL (50 nmol/L), tampoco hubo diferencia en el resultado primario (6).

Hipertensión: en el metaanálisis D-PRESSURE, publicado en *JAMA Intern Med* en 2015 de 46 ensayos de intervención no mostró un beneficio de la suplementación con vitamina D en la presión arterial sistólica o diastólica. Los resultados fueron similares cuando el análisis se derivó de los datos a nivel de ensayo (46 ensayos) o de pacientes individuales (27 ensayos). El análisis de subgrupos preespecificado (por presión arterial de referencia, niveles de 25 (OH) D, tipo y dosis de suplementos de vitamina D, presencia o ausencia de diabetes) no mostró ningún factor predictivo de respuesta (8).

Renales: en la revisión sistemática y metaanálisis de *Durantón et al.*, publicada en *Am J Nephrol* en 2013, de 14 estudios observacionales (194.932 pacientes), se demostró que recibir cualquier tratamiento con vitamina D redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (RR: 0,73 [IC 0,65 a 0,82]), muerte a 3 años de tratamiento (RR: 0,72 [IC 0,65 a 0,80]) y a 5 años de tratamiento (RR:

0,67 [IC 0,45 a 0,98]). En la metarregresión, la reducción del riesgo demostró ser mayor en pacientes con niveles séricos de hormona paratiroidea más altos ($p=0,01$). El riesgo de mortalidad cardiovascular también se redujo significativamente (RR: 0,63 [IC 0,44 a 0,92]) Se concluyó que las terapias con 1,25 (OH) D y análogos se asocian con una reducción de la mortalidad en pacientes con ERC, y en particular en aquellos que padecen hiperparatiroidismo secundario (11).

Diabetes: el estado de la vitamina D es menor en personas con obesidad y con diabetes tipo 2, pero se desconoce la causalidad de esta relación. En casi todos los estudios en humanos, la obesidad se asocia con concentraciones bajas de 25 (OH) D. En el metanálisis de *Krøl-Poel et al.*, publicado en *Eur J Endocrinol* en 2017, de 23 ensayos que evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la glucemia, no hubo efecto de la suplementación sobre la glucemia (19 ensayos) o las medidas de resistencia a la insulina (12 ensayos) (5).

EPOC: en el estudio de *Lehouck et al.*, publicado en *Ann Intern Med* en 2012, la suplementación con vitamina D no redujo la tasa de exacerbaciones en la mayoría de los pacientes con EPOC. En comparación con el placebo, la dosis alta de suplementos de vitamina D, 100.000 UI de vitamina D3 cada cuatro semanas durante 12 meses, en pacientes con EPOC grave no mostró beneficios a tiempo para la primera exacerbación o tasas de exacerbación, excepto en pacientes con un nivel de 25 (OH) D < 10 ng/mL (25 nmol/L) (13).

Tamización

El USPSTF y la Academia Americana de Médicos de Familia concluyeron que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños de la detección de la deficiencia de vitamina D en adultos asintomáticos. El USPSTF encontró evidencia adecuada de que tratar la deficiencia de vitamina D no reduce el riesgo de cáncer, la diabetes mellitus tipo 2 o la muerte en adultos que viven en la comunidad, o el riesgo de fracturas en personas que no tienen un alto riesgo de fracturas. El USPSTF encontró evidencia inadecuada con respecto a los beneficios del tratamiento en otros resultados, incluido el funcionamiento psicosocial y físico. El estudio de

Hansen et al., en 2015, que incluyó a 230 mujeres posmenopáusicas <75 años con niveles de 25 (OH) D entre 14 y 27 ng/mL (35 a 67 nmol/L) comparó la vitamina D3 suplementos (800 UI diarias o 50,000 UI dos veces al mes) con placebo. Aunque el aumento de la absorción de calcio se produjo solo en el grupo de dosis alta, el efecto fue pequeño y no se tradujo en efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea, la función muscular, la masa muscular o las caídas(10).

Tratamiento

Suplencia: un método rentable para corregir la deficiencia de vitamina D y mantener los niveles adecuados es dar a los pacientes una cápsula de 50.000 UI de vitamina D2 una vez a la semana (7.000 UI al día) durante 8 semanas, seguida de 50.000 UI de vitamina D2 cada 2 a 4 semanas y luego se debe utilizar una dosis de mantenimiento de 1.500 a 2.000 UI al día. La 25 (OH) D tiene una vida media de aproximadamente tres semanas. Se deberá repetir la medición de 25 (OH) D entre los 4 y 6 meses después de iniciar la suplementación. La intoxicación por vitamina D es extremadamente rara, pero puede ser causada por una ingestión involuntaria o intencional de dosis excesivamente altas. Las dosis de más de 50.000 UI por día elevan la 25 (OH) D a más de 150 ng/mL (374 nmol/L) y se asocian con hipercalcemia e hiperfosfatemia. Sin embargo, dosis menores de 10.000 UI de vitamina D3 por día por hasta cinco meses no causan toxicidad. Los pacientes con trastornos granulomatosos crónicos son más sensibles a los niveles séricos de 25 (OH) D por encima de 30 ng/mL debido a la producción por macrófagos de 1,25 (OH) D(9).

Los suplementos de vitamina D3 y D2 están ampliamente disponibles sin receta en dosis que varían de 400 a 50,000 UI y, generalmente son bien tolerados. Las siguientes presentaciones son utilizadas en nuestro medio y cuentan con registro INVIMA: Giralmet: vitamina D3 más magnesio, tabletas con 1.000 y 2.000 UI. Farma D: cápsula blanda de 400, 1.000, 2.000 y 5.000 UI. Nuclis D: frasco con 200 UI por gota. Nuevi D: tabletas recubiertas con 7.000 UI (9).

Luz solar: suficiente exposición al sol para producir un tono de piel rosa claro (una dosis mínima de eritema) es equivalente a 20.000 UI de vitamina D oral y se obtiene con la exposición de brazos y piernas durante 5 a 30 minutos entre las 10:00 a.m. y las 03:00 p.m. dos veces a la semana. La mayoría de las camas de bronceado emiten de 2 a 6% de radiación ultravioleta B y son una fuente recomendada de vitamina D3 cuando se usan con moderación. Recordar que la exposición a la radiación UV necesaria para mantener niveles adecuados de vitamina D es mínima y no tiene impacto en la prevalencia de cáncer de piel como el basocelular y el espinocelular. En relación al melanoma, recordar que en nuestro medio el melanoma más frecuente es el melanoma lentiginoso acral, que no tiene relación con la exposición a la radiación UV (9).

Conclusión

La medición de los niveles de vitamina D y la suplementación con vitamina D por vía oral se han vuelto comunes, aunque los ensayos clínicos no han demostrado beneficios para la salud. La utilidad de los niveles séricos de 25 (OH) D para evaluar la exposición adecuada a la vitamina D se ve obstaculizada por las variaciones en la técnica de medición y la precisión. Los niveles séricos inferiores a 12 ng/mL reflejan una ingesta inadecuada de vitamina D para la salud ósea. Los niveles superiores a 20 ng/mL son adecuados para el 97,5% de la población. La suplementación de rutina con vitamina D no prolonga la vida, no disminuye la incidencia de cáncer o enfermedad cardiovascular, ni disminuye las tasas de fractura. La detección de individuos con síntomas de deficiencia de vitamina D y el tratamiento de aquellos que se consideran deficientes no reducen el riesgo de cáncer, diabetes mellitus tipo 2, muerte o fracturas. Los ensayos controlados aleatorios de la suplementación con vitamina D en múltiples escenarios, no muestran beneficios, incluso en personas con niveles bajos al inicio del estudio (2).

Referencias bibliográficas

1. Keaney JF, et al. VITAL Signs for Dietary Supplementation to Prevent Cancer and Heart Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:91-93.
2. LeFevre ML, et al. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician.* 2018;97(4):254-60.
3. Scragg R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;41(11):e182178.
4. Bolland MJ, et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;11(6):847-58.
5. Krul-Poel YH, et al. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):1-14.
5. Lappe J, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(12):1234-43.
6. Scragg R, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16.
7. Schoor NV, et al. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2017;46(4):845-870.
8. Beveridge LA, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):745-54.
9. Román-González A, Estado del arte en Vitamina D. *Curso de Medicina Interna UdeA.* 2016:180-189.
10. Moyer VA, et al. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):691-696.
11. Duranton F, et al. Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2013;37:239-48.
12. Powe CE, et al. Vitamin D–Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med.* 2013;369:1991-2000.
13. Lehouck A, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(2):105-14.
14. Rosen CJ, et al. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248-54.

15. Molina JF, et al. Levels of 25-hydroxyvitamin D and their clinical correlation with several metabolic and cardiovascular variables in a population of postmenopausal women. *Acta Med Colomb.* 2011;36(1):18-23.
16. Hormaza MP, et al. 25-hydroxy vitamin D serum levels in nonmenopausal, menopausal and postmenopausal females. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2011;62(3):231-6.
17. González Devia D, et al. Vitamin D insufficiency in adults patients with low bone mass and osteoporosis in the Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *RevColombReumatol.* 2010;17(4):212-8.
18. Holick MF, et al. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-8.

Enfermedad coronaria estable

Karen Andrea García Rueda

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Casos clínicos

Hombre de 24 años, consulta por dolor en región precordial tipo punzada de 5 segundos de duración, intensidad 10/10, no relacionada con esfuerzo ni con ningún tipo de actividad o emoción específica, dicho dolor lo ha estado presentado los últimos 5 años.

Mujer de 60 años, diabética e hipertensa, con cuadro de 2 años de evolución de dolor opresivo retroesternal, desencadenado con el esfuerzo (100 m), dura aproximadamente 5 minutos después de asumir el reposo, nunca se ha desencadenado sin actividad.

Hombre de 70 años, tabaquista activo, diabetes mellitus 2 con nefropatía y neuropatía, hipertenso, con historia de enfermedad arterial oclusiva crónica, consulta por cuadro de 6 meses de evolución de dolor opresivo retroesternal desencadenado con el esfuerzo (20 m), dura aproximadamente 10 minutos después de asumir el reposo, hace 3 meses tuvo un episodio en reposo que duró menos de 5 minutos.

¿Tienen estos pacientes la misma probabilidad de tener dolor de origen coronario? ¿se deben estudiar de la misma forma? ¿todos caben dentro del rótulo de estable?

El propósito de este capítulo es ofrecer al lector herramientas con las cuales aproximarse al diagnóstico y al manejo inicial de la enfermedad coronaria estable.

Definición

El espectro de la enfermedad coronaria estable es amplio, incluye pacientes con angina estable (y equivalentes), isquemia silente, pero con repercusión (ej. falla cardíaca isquémica y arritmias), historia de infarto, historia de revascularización y enfermedad arterial no oclusiva⁽¹⁾. Respecto a la causa, aunque tradicionalmente se había considerado a la aterosclerosis como la única etiología posible, las últimas guías dan más importancia a otros factores tales como la disfunción endotelial, el vasoespasmio y la enfermedad microvascular; sin desconocer que en algunos pacientes (la minoría) se puede presentar por otros factores como la compresión extrínseca, la vasculitis y la vasculopatía por radiación⁽²⁾.

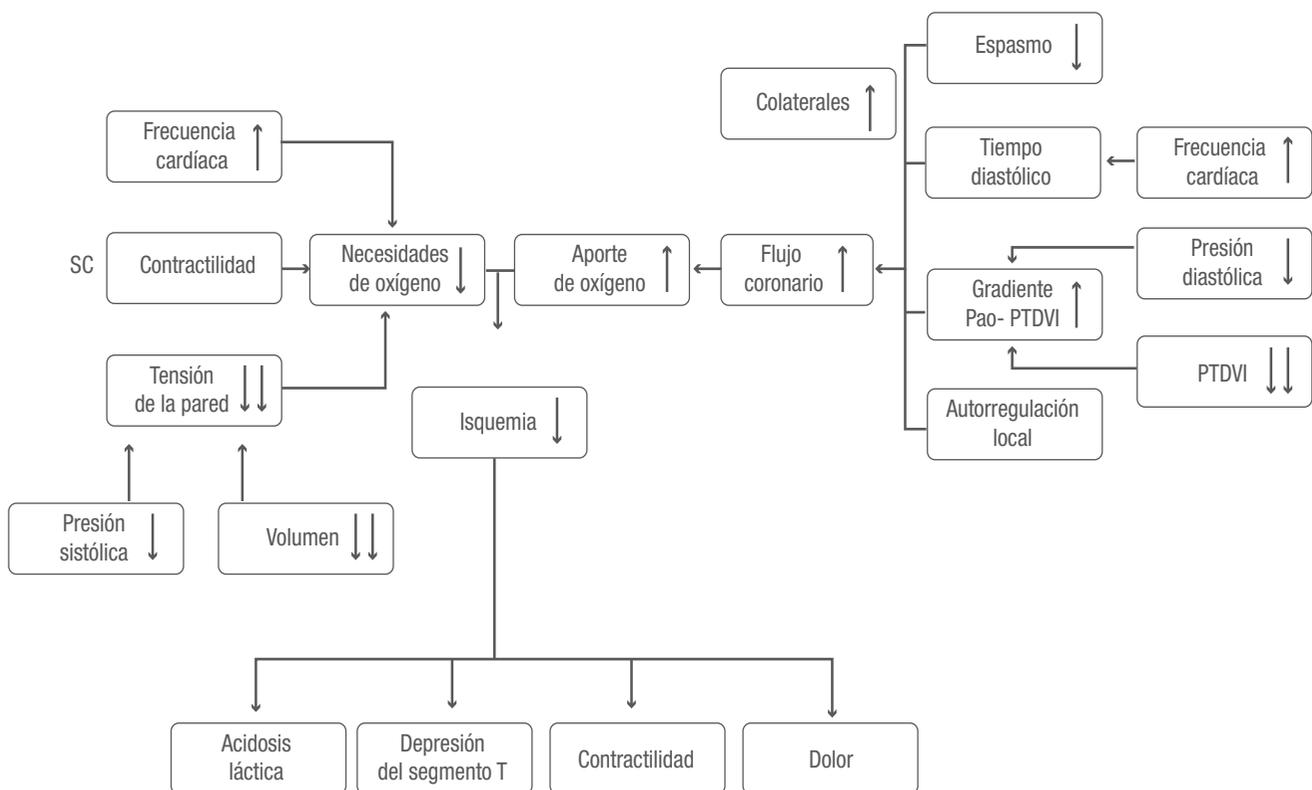
Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria estable, incluidas aquellas como la muerte súbita ocasionada por un episodio de taquicardia ventricular en un paciente sin historia previa de dolor torácico y disnea son dadas por el desequilibrio entre la entrega de oxígeno y las necesidades del miocardio (es de importancia recordar que en condiciones de normalidad, la mayoría del ATP producido por el miocardio viene del metabolismo de los ácidos grasos), en el caso de la enfermedad coronaria estable se debe al menos en parte a la obstrucción de las arterias coronarias, puede ser estable o dinámica; el grado de actividad o demanda miocárdi-

ca necesaria para generar síntomas depende del grado de obstrucción coronaria presente, dicha relación se muestra de forma esquemática en la **figura 1**. A medida que disminuye el aporte de oxígeno, el metabolismo miocárdico tiende a la anaerobiosis lo que genera liberación de metabolitos que

son responsables del dolor (como la adenosina y los hidrogeniones) y disminuye la producción de ATP necesaria para mantener la integridad anatómica y fisiológica (lo que genera disfunción mecánica, diastólica, sistólica, y eléctrica)⁽³⁾.

Figura 1. Fisiopatología de la angina estable e influencia de los nitratos



Ao: aorta, PTDVI: presión tele-diastólica VI SC: sin cambios; el aumento de las necesidades de oxígeno o la disminución de su aporte producen isquemia con repercusiones en contractilidad, así como en la producción de metabolitos que generan dolor, en la figura se muestra de que factores dependen uno u otro y como cambian por el uso de nitratos.

Fuente: adaptado de Morrow DA. Cardiopatía isquémica estable. En: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editores. Braunwald. Tratado de cardiología. 10a. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1182-1244.

Como se dijo en la introducción, clásicamente la enfermedad coronaria estable se ha considerado sinónimo de enfermedad aterosclerótica, esto es una simplificación excesiva como se mostró en la **figura 1**, sin embargo, la génesis de esta sigue siendo un punto cardinal para entender la enfermedad coronaria estable y, por tanto, para intervenirla, se dedicarán unas breves palabras para explicar la fisiopatología de esta.

Actualmente el modelo más aceptado para explicar la enfermedad aterosclerótica de la mayoría de los pacientes implica la inflamación del endotelio, que conlleva a la formación de la placa, la teoría indica (aunque en gran parte es solo conjetura derivada de modelos animales) que tras el inicio de una dieta aterogénica, las lipoproteínas de pequeño tamaño se unen a los proteoglicanos en el endotelio y posteriormente se oxidan, al parecer, eso atrae leucocitos (específicamente monocitos) que penetran en el endotelio hacia la íntima y da lugar a las células espumosas (por acumulación de lípidos intracelulares) que luego proceden a replicarse y a liberar citocinas que atraen más células inflamatorias; células dendríticas y linfocitos T que aumentan la inflamación local; todo este proceso estimula la llegada (en su mayoría desde la sangre, con una pequeña contribución desde la capa media de la arteria) de células lisas musculares, quienes producen matriz extracelular (predominantemente colágenos intersticiales tipos I y III y proteoglicanos tales como versicano, biglucano, agrecano y decorina) consecuentemente aumenta el grosor de la íntima. Cuando el volumen de la placa es superior al 40% del diámetro de la arteria se presenta la estrechez luminal. A medida que se acumulan las células de músculo liso, se favorece la calcificación de la placa por expresión de moléculas homólogas al factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , por sus siglas en inglés) que inducen a depósitos de sales minerales de forma muy similar a lo que sucede en el hueso.

La localización de los sitios donde se forma la placa es hasta ahora un misterio, hay hipótesis que indican que parte de leiomiomas en la pared (la monotipia de ciertos marcadores celulares en cada placa da lugar a esta hipótesis monoclonal), otra hipótesis indica que la formación de placas se da en los puntos posteriores a las bifurcaciones arteriales, esto por disminución de la expresión del óxido nítrico (que a su

vez inhibe la expresión del factor nuclear Kappa β (NF- κ B, siglas en inglés), potente inductor inflamatorio y de la enzima súper óxido dismutasa (que inhibe la oxidación), esto es generado por disminución del flujo laminar sobre dichas áreas⁽⁴⁾.

Epidemiología

Debido al amplio espectro de la enfermedad (la enfermedad coronaria estable e inestable son un continuo más que dos enfermedades diferentes) resulta difícil tener números reales sobre su incidencia y prevalencia, dicho esto, actualmente se considera que en Estados Unidos hay 15 millones de personas con enfermedad coronaria y aproximadamente la mitad tiene angina estable. La atención de estas personas costó en 2012 a los EE. UU. cerca de 207 billones de dólares. Por supuesto la carga de la enfermedad no es homogénea en la población, el estudio Framingham mostró cómo el riesgo de sufrir de enfermedad coronaria aumenta por la presencia de dos o más factores de riesgo coronarios en mujeres de <1 a 18,3% y en hombres de 3,6 a 37,5%.

En Colombia, según datos del ministerio de salud y protección social, la enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar como causa de muerte, la mitad se deben a infarto de miocardio (espectro de la misma enfermedad); según la última encuesta de salud y nutrición realizada en el país, el 50% de la población está en sobrepeso u obesidad conllevando al aumento en el riesgo de padecer diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia de manera progresiva, siendo importante en la epidemiología nacional la enfermedad aterosclerótica⁽⁵⁾. Como dato final, se ha establecido que, en las economías emergentes, la enfermedad cardiovascular ocasiona disminución del crecimiento del PIB entre el 1 y el 5% anual, por lo que al gasto público en salud habrá que agregar la cantidad de recursos que deja de percibir el país para hacerse una idea real de qué tan costosa puede resultar la enfermedad.

Presentación clínica

La enfermedad coronaria estable se puede presentar de diferentes formas en individuos diferentes y aún en un

mismo individuo, se discutirá sobre las principales manifestaciones.

El primer escenario es el dolor, del que se deben precisar varias características: 1) La localización, generalmente es circundante al esternón, pero también puede localizarse en la mandíbula, el cuello, entre las escapulas o en la región epigástrica con o sin dolor torácico simultáneo. 2) El carácter, típicamente descrito como una presión (para algunos pacientes puede ser difícil describirlo como dolor y se refiere más como la sensación de peso), aunque la sensación punzante o de *quemadura* también está descrita. 3) La duración la cual en general es breve, no más de 10 minutos (aunque es improbable que un dolor de segundos sea de origen coronario)

y 4) La relación con actividades físicas (**ver tabla 1**) [escala de Canadá] y la mejoría con el reposo y los nitratos; en este punto es importante hacer dos salvedades: ante el paciente que refiere angina en reposo es importante aclarar si se presenta después de las comidas o en la mañana (sigue haciendo parte de la enfermedad estable) o si no se reproduce en cada esfuerzo (angina de calentamiento, lo que implica que el dolor puede disminuir al continuar el esfuerzo o al realizar un segundo intento, lo que no hace desestimar la posibilidad de enfermedad coronaria). Es de vital importancia excluir que el paciente que consulta por dolor anginoso no tenga angina inestable (**ver tabla 2**), porque esto cambiará totalmente el enfoque y el paciente debe ser estudiado de forma mucho más expedita⁽⁶⁾.

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la angina

Clasificación	Definición
Tipo I	La actividad diaria no ocasiona angina. Solo con ejercicio intenso.
Tipo II	Moderada limitación de la actividad diaria. Permite caminar más de 200 m o subir más de un piso a velocidad normal.
Tipo III	Marcada limitación de la actividad diaria. La angina aparece al caminar menos de 200 m o al subir un piso a velocidad normal.
Tipo IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin molestia. Angina de reposo.

Fuente: tomado y modificado de Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

Tabla 2. Presentaciones de dolor anginoso en pacientes con SCASEST

N°	Presentación
1	Dolor anginoso prolongado (>20 min) en reposo.
2	Angina de nueva aparición (de novo) (clase II o III de la clasificación de la <i>Canadian Cardiovascular Society</i>).
3	Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (angina in crescendo) de la <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
4	Angina post-IM agudo.

Fuente: tomado y modificado de Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

Las mujeres, los diabéticos y los ancianos pueden presentar episodios de angina no relatados como dolor, a esto se le conoce como equivalentes anginosos, los más comunes son la disnea de esfuerzo, sensación de debilidad o fatiga, náuseas o sensación de fatalidad inminente.

Otras formas de presentación clínica incluyen la falla cardíaca⁽⁷⁾ con todo el cortejo sintomático que esta tiene o las arritmias ventriculares. No es el objetivo de esta revisión ahondar en dichas manifestaciones⁽⁸⁾.

La tercera forma de presentación clínica es asintomática, bien sea en un paciente que ya tuvo un evento coronario agudo y después se encuentra asintomático (independiente de la estrategia de manejo instaurada), el paciente que tenía una de las tres presentaciones antes mencionadas, pero después de establecer el manejo se encuentra asintomático o el paciente que nunca ha manifestado signos o síntomas en cuyo caso la enfermedad pudo haber sido diagnosticada (de forma incidental) o no.

Diagnóstico

Como la mayoría de las enfermedades en medicina interna, acercarse al diagnóstico requiere de un interrogatorio juicioso, un examen físico completo y el uso de ayudas diagnósticas básicas, en este caso, el electrocardiograma, la ecocardiografía y bioquímica básica para realizar una buena aproximación.

Al enfrentarse al paciente con posible enfermedad coronaria, el clínico se debe hacer dos preguntas fundamentales: 1. ¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica en este paciente? y 2. ¿Cuál es su pronóstico? (tanto por la enfermedad coronaria como por las comorbilidades relacionadas o no) y las preferencias del paciente. Para hacerlo, se proponen los siguientes pasos: 1. Determinar cuál es el riesgo con una escala validada de predicción ⁽⁹⁾ (**ver tabla 3**), considerando como positiva la escala con 3 puntos o más (con sensibilidad de 81% y especificidad de 87%), es obvio que si la duda persiste a pesar de dicha escala, se debe continuar con los otros pasos. 2. Determinar cuál es la probabilidad pre- test de enfermedad coronaria (**ver tabla 4**), de acuerdo a este resultado se puede escoger la mejor prueba diagnóstica (**ver figura 2**).

Tabla 3. Modelo simplificado de enfermedad coronaria

Nº	Determinante	Puntos
1	Relación edad/sexo Hombres, ≥55 años Mujeres, ≥65 años	1
2	Vasculopatía conocida	1
3	El paciente refiere dolor de origen cardíaco	1
4	El dolor se acentúa durante el ejercicio	1
5	No es reproducible en la palpación	1

Fuente: tomado y modificado de Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

Tabla 4. Probabilidades clínicas pretest en pacientes con síntomas estables de dolor torácico

Años/(%)	Angina típica		Angina atípica		Dolor no anginoso	
Edad	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
30 a 39	59	28	29	10	18	5
40 a 49	69	37	38	14	25	8
50 a 59	77	47	49	20	34	12
60 a 69	84	58	59	28	44	17
70 a 79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Fuente: tomado y modificado de Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

En este punto se retoman los casos clínicos planteados al principio del capítulo, el primer paciente tiene un dolor que seguramente no es de origen coronario, por lo que no se continúa en el algoritmo y se buscan otras estrategias. El tercer paciente tiene con solo la evaluación clínica el diagnóstico de enfermedad coronaria, no requiere pruebas adicionales para diagnosticar. El segundo paciente, tiene una probabilidad del 58%, por tanto, siguiendo el algoritmo, se aplica una prueba no invasiva (en este caso una prueba en banda si el electrocardiograma y la ecocardiografía tiene fracción de eyección > 50%) y tenemos como resultado el diagnóstico o la exclusión de enfermedad coronaria.

Pero la estrategia no debe parar acá, en el segundo caso, la prueba aparte de diagnosticar o no la enfermedad coronaria

estable, también proporciona información sobre cuál es el riesgo de muerte⁽¹⁰⁾. El tercer paciente no cuenta con una prueba que nos hable de su riesgo, por lo que, en este escenario, para establecerlo se pueden usar las mismas pruebas que para el diagnóstico o directamente la coronariografía invasiva en pacientes cuyas características clínicas indiquen alta probabilidad de letalidad (la presencia de múltiples factores de riesgo, así como angina con mínimos esfuerzos)

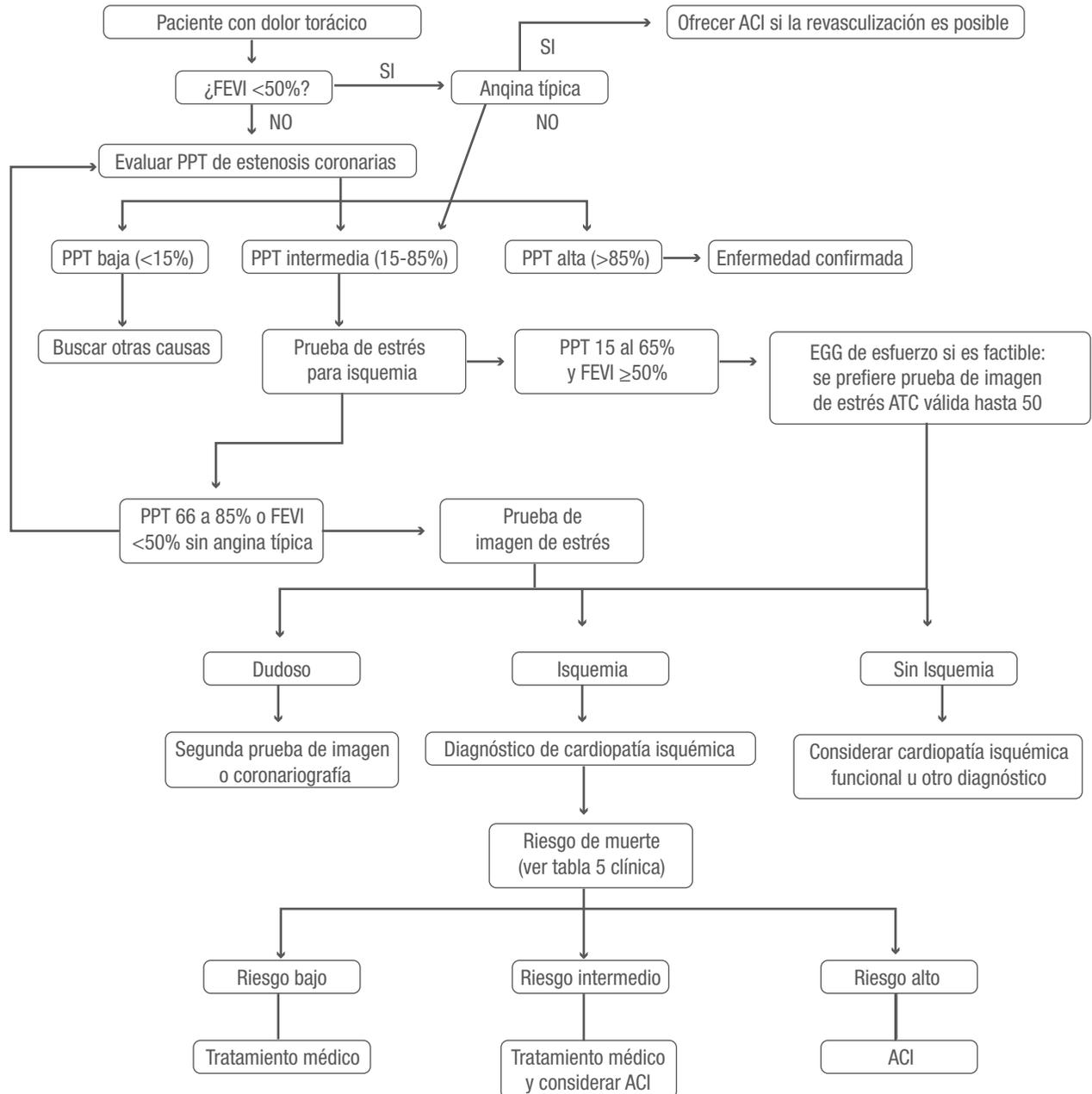
Una vez se establece que el paciente tiene alto riesgo mediante las estrategias diagnósticas no invasivas (**ver tabla 5**) o mediante clínica (tercer caso), el paciente debe ser llevado a coronariografía con el objetivo de determinar la anatomía coronaria y, con esto, decidir si se beneficia de revascularización y bajo qué estrategia.

Tabla 5. Definición de riesgo en distintos tipos de pruebas

ECG de estrés con esfuerzo	Riesgo alto	Mortalidad cardiovascular >3% al año.
	Riesgo medio	Mortalidad cardiovascular entre el 1 y el 3% al año.
	Riesgo bajo	Mortalidad cardiovascular <1% al año.
Isquemia detectada por imagen	Riesgo alto	Área de isquemia >10% (>10% para tomografía por emisión monofotónica; datos cuantitativos limitados para la resonancia magnética cardíaca: probablemente ≥ 2 de 16 segmentos con defectos de perfusión o ≥ 3 segmentos con disfunción inducida por dobutamina; ≥ 3 segmentos con disfunción del ventrículo izquierdo por ecocardiografía de estrés).
	Riesgo medio	Área de isquemia del 1 al 10% o un grado de isquemia inferior a alto riesgo por resonancia magnética cardíaca o ecocardiografía de estrés.
	Riesgo bajo	Ausencia de isquemia.
Angiografía coronaria por tomografía computarizada	Riesgo alto	Lesiones significativas que corresponden a la categoría de riesgo alto (enfermedad de tres vasos con estenosis proximales, enfermedad de tronco común izquierdo y enfermedad de la arteria descendente anterior proximal).
	Riesgo medio	Lesión o lesiones significativas en arterias proximales importantes que no corresponden a la categoría de alto riesgo.
	Riesgo bajo	Arterias coronarias normales o solo presencia de placa.

Fuente: tomado y modificado de Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

Figura 2. Resumen de estrategia diagnóstica



FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, ACI: angiografía coronaria invasiva, PPT: probabilidad pretest. ECG: electrocardiograma, ATC: angiografía coronaria por tomografía.

Fuente: tomado y modificado de Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

En cuanto al paciente con miocardiopatía isquémica sin angina, brevemente (por no ser el objetivo de este capítulo), esta debe ser sospechada (el paciente debe ser llevado a coronariografía) en el caso de historia de arritmia ventricular sintomática (taquicardia ventricular sostenida) o parada cardíaca abortada. De no estar estas condiciones, no se beneficia del procedimiento.

Tratamiento

Una vez se establece el diagnóstico de enfermedad coronaria estable (independientemente de la presentación clínica y del pronóstico) se debe establecer un manejo básico que tiene como objetivos: 1) Disminuir la incidencia de eventos coronarios agudos y 2) Disminuir el daño miocárdico crónico⁽¹¹⁾; dicho manejo tiene los siguientes pilares: los cambios terapéuticos en el estilo de vida (lo que incluye dieta balanceada, evitar el consumo excesivo de alcohol, realizar actividad física de moderada a alta intensidad, mínimo 30 minutos al día 5 veces a la semana), control estricto de comorbilidades (metas de presión arterial según las recomendaciones actuales, control glicémico, abandono del tabaquismo, control y reducción de peso de estar indicado, tratamiento de enfermedad psiquiátrica), rehabilitación cardíaca, vacunación antiinfluenza y el uso de fármacos, a saber estatinas y ácido acetilsalicílico (si hay indicación, preferir los IECA o ARA II sobre otros medicamentos).

Si la presentación clínica del paciente es angina se recomienda prescripción de nitratos de acción corta para el alivio sintomático de los episodios de angina (nitroglicerina sublingual dosis de 0,3 a 0,6 mg hasta que desaparezca la angina o se alcancen 1,2 mg o dinitrato de isosorbide 5 mg

sublingual con el inconveniente de un inicio de acción más tardío pero con mayor tiempo de acción) y adicional a estos, escoger entre un betabloqueador o un calcioantagonistas no dihidropiridínicos (estos últimos, están contraindicados en falla cardíaca con fracción de eyección reducida y no se deben usar en combinación), en caso de no tolerancia por bradicardia se podrían usar calcioantagonistas dihidropiridínicos. Si el paciente presenta angina estable con clasificación de Canadá 2 o superior, se pueden usar betabloqueadores y calcioantagonistas dihidropiridínicos. Si a pesar del manejo mencionado persiste la angina, se pueden usar otros medicamentos como: ivabradina (5 mg cada 12 horas, en >75 años 2,5 mg cada 12 horas), nicorandil (10 a 20 mg cada 12 horas), ranolazina (375 mg cada 12 horas, después de 4 semanas se puede aumentar a 500 mg cada 12 horas) o trimetazidina (20 mg cada 8 horas).

Si la presentación del paciente implica miocardiopatía, se instaura el manejo de falla cardíaca de acuerdo a la fracción de eyección del paciente⁽¹²⁾.

Dentro del grupo de pacientes que fueron llevados a coronariografía, hay evidencia de mejores desenlaces con revascularización en aquellos pacientes que tienen enfermedad coronaria >50% del TCI o la DA proximal, en aquellos que tienen 2 a 3 vasos enfermos más afección de la función del VI, en pacientes con único vaso permeable con estenosis >50%, área extensa de isquemia probada (>10% del VI) y en aquellos que persisten sintomáticos a pesar del manejo médico óptimo (en este último grupo, la mejoría es esencialmente sintomática, no en mortalidad. La estrategia de revascularización más apropiada implica no solo la anatomía coronaria, sino la función valvular y ventricular, el riesgo quirúrgico del paciente⁽¹³⁾.

Referencias bibliográficas

1. Morrow DA. Cardiopatía isquémica estable. En: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editores. Braunwald. Tratado de cardiología. 10a. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1182-1244.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):e1-81.

3. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016;14(1):21-9.
4. Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: A route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):133-44.
5. Cortés Fuentes L, Alvis Estrada L, Alvis Guzmán N. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares y su impacto económico en Colombia, 2000-2010. *Salud Uninorte.* 2016;32(2):208-17.
6. Roffi M, Patrono C, Collet J, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2016;68(12):e1-e64.
7. Mann DL. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida. En: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editores. Braunwald. Tratado de cardiología. 10a. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 512-546.
8. Januzzi JL, Mann DL. Valoración clínica de la insuficiencia cardíaca. En: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editores. Braunwald. Tratado de cardiología. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 473-483.
9. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ.* 2010;182(12):1295-300.
10. Xavier Borrás Pérez F. Diagnóstico y estratificación de la angina estable. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(supl. 4):9-14.
11. Ponikowski P, Voors AA, D Anker S, Bueno H, Cleland JGF, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(12):214.
12. Jessup M. Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca. En: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editores. Braunwald. Tratado de cardiología. 10a. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 575-589.
13. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2014;46(4):517-92.

Hipertensión arterial en pacientes ancianos

Daniel Barrera Correa

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Jair Enrique Palacios Mena

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El cambio en la demografía global en los últimos años trajo un número elevado de personas ancianas y muy ancianas (>80 años) y, asociado a ello, el fenómeno de globalización ha propiciado el aumento en la prevalencia global de la hipertensión arterial, que afecta hasta dos terceras partes de la población mundial >65 años⁽¹⁾. Para efectos prácticos y en conformidad con los criterios de selección de los estudios realizados sobre hipertensión, se considerará a los ancianos como la población >65 años y a los muy viejos como >80 años.

Es de anotar que, a pesar del aumento en las cifras de presión arterial relacionadas con la edad, la hipertensión arterial no es un fenómeno fisiológico y su tratamiento lleva a la disminución de eventos cardiovasculares, aún en >90 años⁽¹⁾.

Fisiopatología y comportamiento de la hipertensión en los pacientes ancianos

La senescencia en el sistema cardiovascular afecta varios de sus componentes, los cambios más prominentes inician por las arterias elásticas de gran calibre. Hay aumento del diámetro luminal, engrosamiento de la capa íntima y media, hipertrofia del músculo liso en la capa media, depósito de fibras colágenas y disminución del tejido elástico, por tan-

to, aumento de la rigidez, sobre todo de la aorta. Aumenta la velocidad de la onda de pulso y aparece una onda de reflexión que incrementa la presión aórtica en la sístole tardía. El volumen sistólico se distribuye en su totalidad en la sístole, al contrario que en los pacientes más jóvenes pues el retroceso elástico ayuda a distribuir el volumen vascular también en la diástole. Los cambios descritos provocan alteraciones cardíacas estructurales como engrosamiento concéntrico del ventrículo izquierdo y funcionales como alteraciones en la perfusión miocárdica (el corazón se nutre en diástole). Puede disminuir la frecuencia cardíaca con la edad, se tiende a disminuir el barorreflejo aórtico, por lo que también son propensos a hipotensión ortostática, disminuye el volumen intravascular y el flujo sanguíneo renal, por tanto, son proclives a lesión renal y son hiporreninémicos (este último, no contribuye a la elección en la terapia farmacológica)⁽²⁾.

Estos cambios generan aumento lineal de la presión arterial sistólica hasta los 80 años, tiempo desde el cual alcanza una meseta, la presión diastólica la alcanza a una edad más temprana, entre los 50 a 60 años y luego tiende a caer progresivamente. La presión de pulso aumenta desde los 60 años y la presión media desde los 30 y los 40 años, ambas alcanzan una meseta entre los 50 y los 60 años. En estudios longitudinales se observa cómo las mujeres en promedio tienen una tensión arterial diastólica 5 mmHg menor que los hombres de su misma edad.

Epidemiología

Prevalencia

Hay poca información sobre la epidemiología actual de Colombia y Latinoamérica, pero parece haber gran heterogeneidad en la prevalencia, la frecuencia alcanza hasta 54,9% de la población estudiada en Perú y 81,9% en Venezuela en 2012⁽³⁾.

En el registro NHANES de Estados Unidos en 2017, se discriminó la prevalencia según la pertenencia étnica y se encontró que el promedio en adultos fue de 29%, similar entre hombres (30,2%) y mujeres (27%), tiende a aumentar con la edad (7,5% entre las personas con edades entre 18 y 39 años, 33,2% entre los que tienen entre 40 y 59 años y, 63% entre los que tienen más de 60 años). En hispanos fue de 27,3% en comparación con la población negra (40,3%), asiática (25%), o blanca (27,8%), sin diferencias significativas según el sexo⁽⁴⁾.

Aumento del riesgo

Se ha demostrado aumento del riesgo de muerte por causa cardiovascular entre 2 y 4 veces en pacientes hipertensos con respecto a no hipertensos. El metaanálisis más grande sobre riesgo en hipertensión arterial (958.074 participantes en 61 estudios prospectivos) determinó que entre los 40 y 69 años por cada diferencia de 20 mmHg en la presión arterial sistólica usual (en el transcurso de la década) o 10 mmHg en la diastólica, hay dos veces el riesgo de ataque cerebrovascular, muerte por cardiopatía isquémica y otras causas vasculares. El riesgo proporcional en los pacientes con edades entre los 80 y 89 años es menor, pero también se benefician del tratamiento pues el riesgo cardiovascular absoluto es mayor. Estas diferencias se respetan hasta los 115/75 mmHg y no parece haber efecto de curva en J en la mortalidad⁽⁵⁾.

Factores de riesgo adicionales

El aumento del índice de masa corporal se asocia con aumento de la presión arterial. Puede haber aumento en la presión sistólica de 1,2 mmHg y de la diastólica 0,7 mmHg por cada unidad de índice de masa corporal >27

kg/m²⁽¹⁾. Se ha encontrado en personas >60 años que, el grupo de menor mortalidad cardiovascular tiene IMC entre 26 y 27 kg/m²⁽⁶⁾. En los pacientes >75 años, la adiposidad tiende a disminuir y el índice cintura/cadera se vuelve una mejor estrategia para predecir el riesgo cardiovascular⁽⁷⁾.

El consumo de alcohol se asocia al aumento no lineal en la presión arterial, sin embargo, es menor en los que consumen menos de 10 unidades de alcohol semanales. Con la abstinencia se han demostrado disminuciones tan grandes como 19/10 mmHg en personas entre los 70 y 74 años con consumo de alcohol pesado⁽¹⁾.

La relación entre el consumo de sodio dietario y la hipertensión crece con la edad: con el aumento de 5,8 g de sal en la dieta, la presión arterial aumenta en promedio 5 mmHg en pacientes entre los 20 y 45 años y, 10 mmHg en pacientes entre los 60 y los 69 años. El consumo de potasio de 4,5 g reduce la presión arterial en los ancianos tanto como 10/6 mmHg. Esta meta puede ser alcanzada con el aumento del consumo de frutas y vegetales⁽¹⁾.

La diabetes, la dislipidemia y el alcoholismo pueden aumentar de manera independiente el riesgo cardiovascular sin influir en el aumento de las cifras tensionales.

Diagnóstico

En casi todas las guías se plantea necesario obtener dos o más medidas de presión arterial en dos o más oportunidades diferentes para diagnosticar. Se debe tomar la presión arterial en ambos miembros superiores y de pie para determinar si existe ortostatismo. Se recomienda el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en los casos en los que se sospeche hipertensión de bata blanca, hipertensión enmascarada, hipertensión resistente, hipotensión postural o posprandial y automonitoreo de presión arterial para el seguimiento en el tratamiento. En la siguiente tabla se comparan las recomendaciones para el diagnóstico de hipertensión en ancianos según distintas guías de práctica clínica (> 65 años para AHA y ESC, > 60 años para las guías colombianas)^(8,9,10) (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Diagnóstico de hipertensión arterial

Umbral de presión arterial para el diagnóstico	Guías AHA 2017		Guía de práctica clínica para hipertensión arterial Colombia 2017		Guías ESC 2018	
	Punto de corte	Clasificación	Diagnóstico	Confirmación	Punto de corte	Clasificación
	> 130/80 mmHg	Normal: <120/80 mmHg Elevada: 120 a 129/<80 mmHg Hipertensión estadio 1: 130 a 139/ 80 a 89 mmHg Hipertensión estadio 2: > 140/90 mmHg	PAS 135 a 150 mmHg PAD 85 a 95 mmHg (Auscultatorio) > 135/85 mmHg MAPA	> 150/95 mmHg (Auscultatorio)	> 140/90 mmHg	Óptima: < 120/80 mmHg Normal: 120 a 129 mmHg Normal alta: 130 a 139 mmHg Hipertensión > 140/90 mmHg
Otras indicaciones y consideraciones para el uso de MAPA	<p>El proceso de la toma de presión arterial en el consultorio es falible, sin embargo, se recomienda tomar el promedio de dos o más medidas de presión arterial en dos o más ocasiones para estimar la presión arterial usual. Se recomienda el MAPA para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial y la titulación de la terapia farmacológica.</p> <p>Otras indicaciones para MAPA:</p> <p>Hipertensión de bata blanca: PAS entre 130 y 160 mmHg. Automonitoreo ambulatorio sugestivo para detectar la transición a hipertensión sostenida.</p>		<p>Se recomienda que en los pacientes con presión arterial sistólica de 135 a 150 mmHg, las medidas sean confirmadas con MAPA y se recomienda en el seguimiento sobre el automonitoreo en casa para todos los pacientes siempre que haya exceso de variabilidad en otras mediciones o respuestas insatisfactorias o inciertas en el cumplimiento de las metas de tratamiento.</p>		<p>El diagnóstico se hace en base a mediciones repetidas en el consultorio, sin embargo, hay indicaciones definidas para el AMPA o MAPA (se prefieren de forma casi indistinta):</p> <p>Hipertensión de bata blanca: Hipertensión grado I en el consultorio. Elevación marcada de la presión arterial sin daño de órgano blanco. Hipertensión enmascarada: presión normal o alta en el consultorio. Presión normal en el consultorio con daño de órgano blanco.</p> <p>Otros Para evaluar hipotensión postural o posprandial en pacientes tratados o no Evaluación de hipertensión resistente.</p>	

Tabla 1. Diagnóstico de hipertensión arterial

Umbral de presión arterial para el diagnóstico	Guías AHA 2017		Guía de práctica clínica para hipertensión arterial Colombia 2017		Guías ESC 2018	
	Punto de corte	Clasificación	Diagnóstico	Confirmación	Punto de corte	Clasificación
Otras indicaciones y consideraciones para el uso de MAPA	Hipertensión enmascarada: Pacientes con daño de órgano blanco o riesgo cardiovascular alto (todos los ancianos). En hipertensión no tratada con PAS 120 a 129 mmHg.				Evaluación del control en pacientes de alto riesgo Variabilidad aumentada. Síntomas de hipotensión con el tratamiento. MAPA: sospecha de hipertensión nocturna.	

Fuente: elaboración propia.

Estimación del riesgo cardiovascular

Las ecuaciones para estimar el riesgo cardiovascular son de limitada utilidad en la población anciana, pues en estos pacientes el riesgo cardiovascular depende más de la edad, la de Framingham podrá ser útil hasta los 75 años, pero de ese punto en adelante se considera que no es necesario predecir el riesgo pues por sí es alto(11).

Tratamiento no farmacológico

Una reducción de peso de 2 kg en los pacientes con sobrepeso en un período de 6 meses disminuye la presión arterial en promedio 5/4 mmHg, sin embargo, se requieren intervenciones educativas frecuentes para que se conserve la pérdida de peso, en la actualidad se busca que las personas se mantengan el IMC <26 para reducir la presión arterial y el riesgo cardiovascular en su conjunto (12). Ya se habló de los beneficios de reducir el consumo de sodio y de licor, también de aumentar el consumo de potasio en la dieta.

Hasta el ejercicio de intensidad leve a moderada como caminar 30 minutos al día, 3 o 4 veces por semana, ha mostrado reducir la presión arterial, el riesgo de ataque cerebrovascular y el riesgo de caídas.

Tratamiento farmacológico

Después de 2008, las recomendaciones se han basado en dos grandes ensayos clínicos. El HYVET fue un ensayo clínico que incluyó 3.845 pacientes >80 años, con hipertensión sistólica sostenida (>160 mmHg) a recibir indapamida 1,5 mg o placebo, se adicionaba perindopril 2 o 4 mg o placebo si era necesario, para una meta de 150/80 mmHg de presión arterial, el desenlace fue ataque cerebrovascular fatal y no fatal, se obtuvo una reducción media de presión arterial de 15/6 mmHg en el grupo de tratamiento, lo que representó reducción relativa del 39% en la tasa de muerte por ataque cerebrovascular, 15% en la muerte por cualquier causa y 64% en falla cardíaca(13).

En 2015, se publicó el estudio SPRINT, también un ensayo clínico, 9.361 pacientes >50 años fueron aleatoriza-

dos a recibir tratamiento antihipertensivo intensivo (<120 mmHg PAS vs. <140 mmHg PAS), excluyeron pacientes con enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal terminal y diabetes mellitus. El desenlace primario fue enfermedad cardiovascular, se logró un HR: 0,75 (IC 0,64 a 0,89), disminuyó mortalidad total (HR: 0,73 [IC 0,60 a 0,90]), deterioro de la función renal en los pacientes con enfermedad renal crónica y hubo pocos eventos adversos graves: lesión renal aguda (1,6%), hipotensión (1%), síncope (0,6%) y alteración electrolítica (0,8%)(14).

Análisis posteriores de estos estudios no encuentran diferencias significativas entre los desenlaces de seguridad (hipotensión ortostática, caídas o fracturas) entre pacientes ancianos con metas más o menos estrictas, de hecho, se demostró mayor hipotensión postural en pacientes con hipertensión no controlada (19%), comparado con 5% en la hipertensión controlada. La hipotensión ortostática se asoció con aumento en el HR de 2,5 para caídas(15).

En los pacientes diabéticos, el tratamiento intensivo (PAS promedio: 119±14mmHg) vs. estándar (PAS promedio 133 ±15mmHg) no mostró diferencia en caídas o fracturas no vertebrales, pero con una tendencia a menor cantidad de eventos en el grupo de tratamiento intensivo (RR: 0,84 [IC 0,54 a 1,29]) o 62,2/100 personas al año vs. 74,1/100 personas al año(16). Es de destacar que los RCTs como el SPRINT o el HYVET excluyeron pacientes frágiles con discapacidad, institucionalizados o con demencia, por lo que las recomendaciones deberían individualizarse en estos pacientes.

El tratamiento antihipertensivo en hipertensión sistólica aislada es efectivo en reducir el riesgo de ataque cere-

brovascular fatal, no fatal y eventos cardiovasculares. Se calcula que con tratamiento farmacológico escalonado puede haber reducción del riesgo absoluto de ataque cerebrovascular de 3% (NNT 43) y reducción del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular de 5% (NNT 19), sin disminución significativa de la mortalidad(17).

La lesión renal aguda se puede presentar durante el tratamiento farmacológico, pero se ha visto que tiene incidencia similar en pacientes ancianos y jóvenes(14).

En las guías de práctica clínica de la AHA, plantean que se puede asumir que la mayoría de los adultos mayores tienen un riesgo cardiovascular que supera el 10% a 10 años y, se debería iniciar siempre tratamiento farmacológico con una meta de presión arterial <130/80 mmHg cuando sea posible(9).

En las guías de la ESC del presente año, sin embargo, se considera una meta más laxa pues tiene en cuenta que la meta propuesta por el estudio SPRINT se basa en el diagnóstico por método electrónico, las medidas en el consultorio pueden sobreestimar la presión arterial real y no se tiene completa certeza sobre los eventos adversos que puedan suceder fuera del medio controlado de un ensayo clínico aleatorizado, por tanto, se propone metas de 130 a 139 mmHg de presión sistólica y <80 mmHg de presión diastólica si se puede tolerar(8).

A continuación, las recomendaciones para el tratamiento en los pacientes ancianos según las distintas guías de práctica clínica. Se presentan las abreviaturas abajo (**ver tabla 2**).

Tabla 2. Tratamiento de la hipertensión arterial

Diagnóstico y metas	Guías AHA 2017		Guía de práctica clínica para hipertensión arterial Colombia 2017		Guías ESC 2018	
	Punto de corte para diagnóstico	Meta para tratamiento	Diagnóstico	Meta para tratamiento	Punto de corte para diagnóstico	Meta para tratamiento
	>130/80 mmHg	<130/80 mmHg	>150/95 mmHg (auscultatorio)	<140 mmHg (auscultatorio) <130mmHg	<140 mmHg (auscultatorio) <130mmHg (métodos automatizados)	Sistólica: 130 a 139 mmHg Diastólica: 70 a 79 mmHg
Tratamientos recomendados	<p>Los agentes de primera línea son diuréticos tiazídicos (larga acción), IECA, ARAII, CA, BB.</p> <p>Se prefiere como tratamiento inicial el uso de tiazídicos (recordar riesgo de trastorno electrolítico especialmente hiponatremia).</p> <p>Los BB tienen menor efectividad en reducir el riesgo de ataque cerebrovascular y eventos cardiovasculares.</p> <p>Se recomienda iniciar tratamiento en monoterapia y evaluar la tolerancia al mismo, sobre todo en los más ancianos para evitar riesgo de hipotensión ortostática y caídas.</p>		<p>Se recomienda disminuir la presión arterial, sin miramientos por el tipo de antihipertensivo, pues lo que se ha demostrado es una mejoría en los desenlaces con cifras tensionales menores, independiente del antihipertensivo usado.</p>		<p>La guía refiere al algoritmo para tratar a la población general por pasos, sin embargo, hace la salvedad de que se debería iniciar en monoterapia y vigilar la hipotensión ortostática en los muy ancianos.</p> <p>Pasos: Iniciar tratamiento combinado.</p> <p>Preferir IECA o ARAII + CA o diurético. β- bloqueador si hay indicación específica.</p> <p>Monoterapia para pacientes de bajo riesgo, frágiles o de alto riesgo con cifras normales o altas.</p> <p>Combinación de tres medicamentos (IECA o ARAII, diurético y CA).</p> <p>Espironolactona si hay hipertensión resistente a menos que esté contraindicado.</p> <p>Considerar otros agentes en caso de no control.</p>	

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

La hipertensión es el factor de riesgo tratable principal para enfermedad coronaria y cerebrovascular en los pacientes ancianos, se debe considerar un umbral de tratamiento similar al de la población general.

Los desenlaces de seguridad no difieren significativamente según la intensidad del tratamiento, pero hay que estar atentos a los efectos adversos de la terapia farmacológica.

Se debe complementar el tratamiento de la hipertensión arterial con el tratamiento de otros factores que aumentan el riesgo cardiovascular (dislipidemia, diabetes, obesidad, tabaquismo).

Referencias bibliográficas

1. Potter J, Myint P. Hypertension. In: Elsevier, editor. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 8th ed. Philadelphia; 2016. p. 295–306.
2. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: A fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev.* 2012;17(4–5):545–54.
3. Prince MJ, Ebrahim S, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control among older people in Latin America, India and China: A 10/66 cross-sectional population-based survey. *J Hypertens.* 2012;30(1):177–87.
4. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension Prevalence and Control Among Adults in the United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief [Internet].* 2017;(289):2015–6. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db289.pdf>
5. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;361(9362):1903–13.
6. Tuomilehto J. Body mass index and prognosis in elderly hypertensive patients: A report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Am J Med.* 1991;90(3 SUPPL. 1).
7. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet [Internet].* 2011;377(9771):1085–95. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60105-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60105-0)
8. Mancia, Giuseppe. Spiering, Wilko. Agabiti, Enrico. Azizi, Michel. Burnier, Michael. Clement, Denis, L. Coca, Antonio. De Simone, Giovanni. Dominiczak, Anna. Kahan, Thomas. Mahfoud, Felix. Redon, Josep. Ruilope, Luis. Zanchetti, Alberto. Kerins, Mary. Kje I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;Volume 39(33, 1 September 2018):Pages 3021–3104.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA, 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):1785–822.

10. Colombia M de S y PS. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA). 2da edición. Guía No 18. [GPC en internet] Bogotá DC El Minist [Internet]. 2017; Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_hta/gpc_hta_completa.aspx
11. De Ruijter W, Westendorp RGJ, Assendelft WJJ, Den Elzen WPJ, De Craen AJM, Le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: Population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;338(7688):219–22.
12. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger, Jr WH, Kostis JB, et al. Sodium Reduction and Weight Loss in the Treatment of Hypertension in Older Persons. *Jama*. 1998;279(11).
13. Beckett, Nigel S. Peters, Ruth. Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med [Internet]*. 358(18):1887–98. Disponible en: <http://triggered.edina.clockss.org/ServeContent?url=http://molinterv.aspetjournals.org/content/2/7/431.full>
14. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(24):2673–82.
15. Bavishi, Chirag. Bangalore, Sripal. Messerli FH. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 69(5):486–93. Disponible en: <http://amj.aom.org/cgi/doi/10.2307/256091>
16. Margolis KL, Palermo L, Vittinghoff E, Evans GW, Atkinson HH, Hamilton BP, et al. Intensive Blood Pressure Control, Falls, and Fractures in Patients with Type 2 Diabetes: The ACCORD Trial. *J Gen Intern Med*. 2014;29(12):1599–606.
17. Probstfield JL. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Ann Intern Med*. 1991;115(SUPPL.3):65.

Leishmaniasis

Mateo Orozco Marín

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Marcel Enrique Ribero Vargas

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad producida por los parásitos del género *Leishmania*, con un amplio espectro de presentación clínica, que va desde la infección asintomática hasta la muerte. Se transmite por la picadura de las hembras de las moscas de arena, cuyos reservorios incluyen los perros, los roedores y los humanos. Los síndromes clínicos que se han asociado a esta patología se pueden dividir en tres: leishmaniasis visceral (LV), leishmaniasis cutánea (LC) y leishmaniasis mucocutánea (LMC). En la siguiente revisión se hablará de los aspectos históricos, microbiológicos, epidemiológicos y clínicos, con el fin de realizar una aproximación diagnóstica y terapéutica.

Historia

Las primeras descripciones de lesiones compatibles con leishmaniasis cutánea datan del siglo I a.C, con cerámicas preíncas de Perú y Ecuador, que mostraban representaciones de lesiones cutáneas y deformidades faciales⁽¹⁾. Hay descripciones detalladas de las llagas orientales realizadas por médicos árabes, entre ellos *Avicena* en el siglo X. En el *Viejo Mundo*, los médicos indios aplicaron el término sánscrito *Kala-azar* (que significa *fiebre negra*)⁽¹⁾ para una condición que generaba fiebre, desnutrición, aumento del perímetro abdominal y la muerte a quienes la padecían.

En 1901, el médico escocés *William Leishman* identificó parásitos en el hígado de un paciente con enfermedad de Kala-azar, pensando que se trataba de una especie de *Trypanosoma*, sin embargo, en 1903 el médico *Charles Donovan* aseguró que era un parásito diferente al que llamó *Leishmania donovani*⁽²⁾. En 1921, se documentó que los insectos flebótomos (conocido en Colombia como **mosquito palomilla**) eran los responsables de la transmisión de la *Leishmania* a los humanos.

Microbiología

El género *Leishmania* está constituido por protozoos diploides que tienen un ciclo vital dimórfico, en el que aún no se ha identificado una etapa sexual. Se divide en dos subgéneros: *Vianna*, endémicas en el *Nuevo Mundo* (América) y *Leishmania*, detectada en todo el mundo⁽³⁾. Estos a su vez, se dividen en varias especies en función de criterios clínicos, biológicos, geográficos y epidemiológicos, encontrándose que aproximadamente 20 especies tienen capacidad de infectar a los humanos⁽⁴⁾. En la **tabla 1**, se describen las principales especies, las enfermedades asociadas y el lugar geográfico donde se encuentra con mayor frecuencia.

El vector que transmite la enfermedad es un insecto díptero hematófago de la familia *Psychodidae*, conocidos como moscas de arena (*sandfly*)⁽³⁾. Existen dos géneros que di-

fieren en su ubicación geográfica, *Flebótomo* (en el *Viejo Mundo*) y *Lutzomya* (en América)⁽⁵⁾. El principal reservorio de la enfermedad es el ser humano (ciclo antroponótico) pero también son reservorios los perros, los roedores, los zorros, entre otros (ciclo zoonótico)⁽⁶⁾. Se crían en las grietas de las paredes de la vivienda, en la basura o los escombros. Su capacidad de vuelo es escasa y tienden a permanecer en la proximidad del suelo, cerca de sus zonas de alimentación⁽³⁾. El hábitat del vector es a menos de 1.000 msnm. El ciclo de infección inicia con la inoculación en la piel de los promastigotes (forma infectante) a través de la picadura de las moscas hembras, luego los promastigotes son fagocitados por los macrófagos de la dermis y se transforman en

amastigotes intracelulares (forma replicativa) donde se multiplican por división binaria hasta romper la célula e invadir otras células reticuloendoteliales a través de los linfáticos regionales y del sistema vascular. El ciclo se completa cuando la hembra de las moscas de arena ingiere las células parasitadas. Una vez dentro del tubo digestivo del insecto, los parásitos de *Leishmania* se convierten en promastigotes infecciosos⁽⁷⁾. La **figura 1**, resume el ciclo infeccioso del parásito *Leishmania*. Si bien la principal fuente de transmisión es a través de vectores, se han descrito casos por transfusiones sanguíneas, transmisión congénita, por compartir agujas para el consumo de sustancias intravenosas y mucho más raro, mediante transmisión sexual⁽⁷⁾.

Tabla 1. Características microbiológicas, clínicas y geográficas del género *Leishmania*

Especie	Subgénero	Manifestación clínica	Ubicación geográfica
<i>Leishmania donovani</i>	<i>Leishmania</i>	LV y LDPK	<i>Viejo Mundo</i> *
<i>Leishmania tropica</i>	<i>Leishmania</i>	LC y LR	<i>Viejo Mundo</i>
<i>Leishmania infantum</i>	<i>Leishmania</i>	LV y LC	<i>Viejo Mundo</i>
<i>Leishmania major</i>	<i>Leishmania</i>	LC	<i>Viejo Mundo</i>
<i>Leishmania infantum</i>	<i>Leishmania</i>	LV y LC	<i>Viejo y Nuevo Mundo</i>
<i>Leishmania mexicana</i>	<i>Leishmania</i>	LC, LCD y LCDs	<i>Nuevo Mundo</i> **
<i>Leishmania amazonensis</i>	<i>Leishmania</i>	LC, LCD y LCDs	<i>Nuevo Mundo</i>
<i>Leishmania braziliensis</i>	<i>Viannia</i>	LC, LCD, LMC y LR	<i>Nuevo Mundo</i>
<i>Leishmania guyanensis</i>	<i>Viannia</i>	LC, LMC y LCDs	<i>Nuevo Mundo</i>

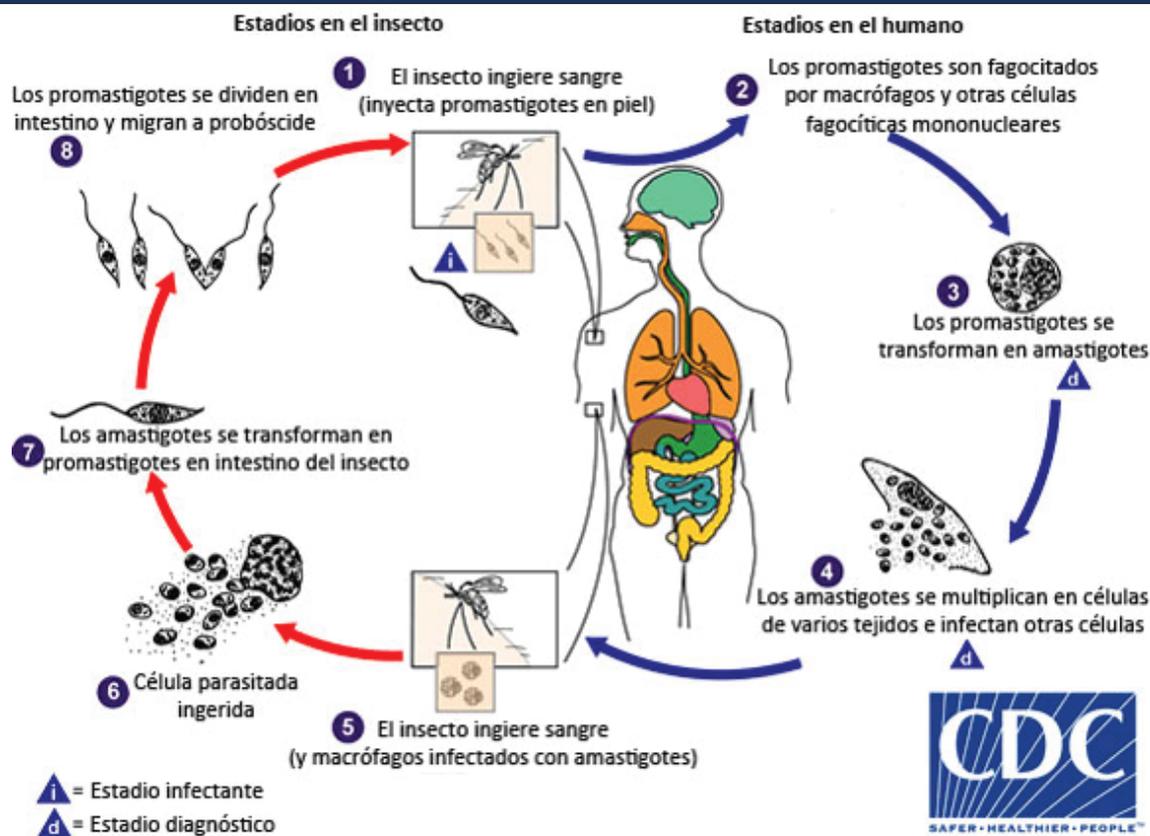
* *Viejo Mundo*: países en los continentes de África y Asia

** *Nuevo Mundo*: continente americano

LV: leishmaniasis visceral, LC: leishmaniasis cutánea, LR: leishmaniasis recurrente, LCD: leishmaniasis cutánea difusa, LCDs: leishmaniasis cutánea diseminada, LMC: leishmaniasis mucocutánea.

Fuente: adaptada de Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392(10151):951-70.

Figura 1. Ciclo de infección de la Leishmania



Fuente: tomada de <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>

Epidemiología

La Leishmaniasis se presenta con mayor frecuencia en áreas rurales donde afecta a poblaciones vulnerables. Se asocia a malnutrición, desplazamiento poblacional, inadecuadas condiciones de vivienda y, en general, a la pobreza. De igual manera está vinculada a cambios ambientales como: deforestación, cambio climático, urbanización entre otros(8).

La Leishmaniasis está muy extendida en zonas tropicales y templadas, en 88 países, 72 de los cuales están en vía de desarrollo. 350 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad y se estima que 12 millones su-

fren leishmaniasis con una incidencia anual entre 50.000 a 100.000 casos nuevos de LV y entre 1 y 1,5 millones de LC, con mortalidad cercana a 60.000 personas por año(3).

Alrededor del 90% de los casos de LV se localizan en tres áreas geográficas: el oriente de la India y Bangladés; Sudán, debido al desplazamiento masivo; y Brasil, donde la LV es endémica en las zonas rurales(8). Se ha visto un incremento de LV debido a la epidemia del VIH/SIDA, sobre todo al sur de Europa y en África(7). Cerca del 90% de los casos de LC proceden del Oriente Medio, Asia y Latinoamérica (Brasil y Perú), siendo un problema habitual para la comunidad rural y los viajeros. El 90% de LM se presenta en Bolivia, Brasil y Perú(3).

En nuestro medio, según los datos del Instituto Nacional de Salud, entre el 2008 y el 2018 se notificaron 110.366 casos de leishmaniasis en sus tres formas clínicas. El 98,50% (108.718 casos) corresponden a LV, seguida del 1,27% (1.404 casos) de LM, y un 0,22% (244 casos) de LV. Con incidencia de LC de 29,4 casos por cada 100.000 habitantes⁽⁹⁾. Antioquia es uno de los departamentos que reportan mayor incidencia de leishmaniasis cutánea y según los reportes de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (DSSA), Valdivia es el municipio que ha aportado el mayor número de casos de leishmaniasis cutánea en el departamento⁽¹⁰⁾. Colombia es considerado el país con mayor número de especies circulantes de *Leishmania*⁽⁴⁾, reportándose un total de 9 (*braziliensis*, *panamensis*, *mexicana*, *amazonensis*, *colombiensis*, *guyanensis*, *infantum*, *equatoriensis* y *lainsoni*)

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica en los pacientes con leishmaniasis difiere sustancialmente entre la enfermedad con compromiso visceral y aquella que compromete la piel, las mucosas y en ocasiones el cartílago.

Leishmaniasis visceral

En nuestro medio, *L. infantum* es la principal especie que causa compromiso visceral. El periodo de incubación es de 2 a 6 meses después de la picadura, siendo incluso de años en inmunocomprometidos. Lo más común es el estado de portador asintomático en una relación 18:1, otros con cursos insidiosos oligosintomáticos y otros con manifestaciones agudas graves.

Se ha descrito una pentada característica compuesta por fiebre prolongada, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia. En la forma oligosintomática hay fiebre, debilidad, pérdida de apetito, pérdida de peso y aumento del perímetro abdominal, principalmente por la esplenomegalia que es característica de la enfermedad. La fiebre se caracteriza por ser remitente con dos picos de temperatura diarios, pero menos común puede llegar a ser continua, siendo bien tolerada por el paciente sin generar aspecto tóxico.

La presentación aguda se caracteriza por un cuadro de fiebre alta y escalofríos leves con una periodicidad que puede confundir con malaria. Posteriormente desarrollan esplenomegalia masiva, donde el bazo suele ser blando a la palpación y no doloroso. La consistencia dura del bazo a la palpación sugiere un diagnóstico diferencial. También suele haber hepatomegalia, de consistencia blanda y lisa con aumento de transaminasas y bilirrubinas. Se puede evidenciar sangrado por mucosas y petequias debido a la trombocitopenia. Las coinfecciones son frecuentes, siendo la muerte muchas veces secundaria a neumonía, sepsis, tuberculosis, disentería o sarampión⁽⁸⁾.

En los paraclínicos se encuentra anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia. La anemia suele ser normocítica y normocrómica, que parece obedecer a una combinación de factores como hemólisis, sustitución de la médula ósea por macrófagos infectados por *Leishmania*, hemorragia, secuestro esplénico de eritrocitos, hemodilución y efectos mielosupresores de citocinas. La leucopenia también es marcada y los recuentos leucocitarios se reducen en ocasiones hasta cifras de 1.000 células/mm³. En el diferencial se observa neutropenia y eosinopenia. En el suero de la mayoría de los pacientes con LV se observan hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos circulantes y volumen de sedimentación globular elevado. El compromiso renal es frecuente en la LV.

Se ha descrito un síndrome pos *kala-azar* en *L. infantum*, que es más común en los pacientes inmunosuprimidos, debido a la persistencia de los parásitos en la piel a pesar del tratamiento, los cuales desencadenan una respuesta con linfocitos ayudadores tipo 1 y 2 que generan una mácula hipopigmentada o una erupción eritematosa maculopapular alrededor de la boca y el tronco, que pueden extenderse gradualmente al cuerpo entero. La sensibilidad se conserva lo que ayuda a diferenciarlo de la lepra. Estos pacientes continúan siendo infecciosos para otros humanos.

Leishmaniasis cutánea

El parásito más frecuentemente involucrado es *L. braziliensis* pero también hay casos por *L. panamensis* y *L. guyanensis*. Luego de la picadura, en el transcurso de semanas

a meses, aparece una lesión tipo pápula, que crece hasta formar un nódulo que se ulcera lentamente. Las lesiones ulcerativas suelen ser superficiales y circulares, con bordes elevados, bien definidos y, con un lecho central de tejido de granulación. Generalmente no son dolorosas, o con dolor leve para el compromiso cutáneo extenso. Puede haber lesiones satélites que se fusionan con la úlcera original. Al cabo de un período de tiempo variable que oscila entre varios meses y más de un año, las úlceras se curan dejando cicatrices planas, atróficas, despigmentadas y con aspecto de quemaduras.

Existen otras variantes de leishmaniasis cutánea menos comunes donde se destacan: leishmaniasis cutánea difusa (LCD), donde la lesión inicial comienza como una pápula localizada que no muestra ulceración. Aparecen lesiones satélites alrededor de la pápula inicial y los microorganismos se diseminan gradualmente por la piel, dando lugar a la aparición de nódulos diseminados sobre todo en la cara y las extremidades. La LCD tiene un curso prolongado y puede durar toda la vida del paciente. La leishmaniasis cutánea diseminada (LCDs) es un síndrome que se caracteriza por cientos de lesiones acneiformes, papulares, nodulares o ulceradas en pacientes inmunocompetentes con infección por *L. braziliensis* y *L. amazonensis*.

Leishmaniasis mucocutánea (LMC)

Se trata de la afectación de las mucosas de la nariz, la cavidad oral, la faringe o la laringe, que se genera luego de haber sufrido de leishmaniasis cutánea. Se asocia con sensación de nariz tapada, prurito o dolor, costras, escurrimiento posterior y epistaxis. El eritema, el edema y la infiltración producen aumento del volumen de la punta de la nariz y las alas nasales que puede progresar hasta perforar el tabique; incluso puede destruir todas las estructuras, causando una grave deformidad. Normalmente el tiempo de aparición de la LMC con respecto a la curación de la LC, es de dos años.

Diagnóstico

Se abordará acuerdo a cada entidad clínica.

Leishmaniasis cutánea: la guía del ministerio de salud colombiano propone el diagnóstico clínico, definiendo un caso confirmado como un paciente con lesiones cutáneas procedente de áreas endémicas que cumpla con tres o más de los siguientes criterios: sin historia de trauma, evolución mayor de dos semanas, úlceras, lesiones nodulares, lesiones satélites o adenopatía localizada.

En caso de que el paciente no cumpla estos criterios se llama un caso sospechoso y se deberá recurrir a pruebas microbiológicas. En el primer nivel se puede realizar frotis directo para evidenciar los amastigotes que deben ser tomados en tres láminas. Si la sospecha persiste se deben tomar tres frotis seriados, también tomando tres láminas en cada frotis. De no observarse los amastigotes se debe remitir para biopsia buscando amastigotes en el tejido y se ordenará cultivo si está disponible para documentar los promastigotes. En caso de tener disponibles pruebas moleculares, se puede ordenar una PCR para ADN o ARN parasitario. La mayoría de los casos se definirán de manera clínica. La prueba de Montenegro es de intradermorreacción inmunológica, no hace diagnóstico y habla de una exposición previa al parásito, sirve para el seguimiento⁽¹¹⁾. Cuando se confirme el caso clínicamente o microbiológicamente debe ser reportado al SIVIGILA.

Leishmaniasis mucocutánea: el frotis aporta poco, pues se caracteriza por ser oligoparasitaria, motivo por el cual, el abordaje diagnóstico debe iniciar con biopsia de las lesiones. Se debe realizar, además, anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta, sin embargo, la sensibilidad de las pruebas para la detección de anticuerpos anti-*Leishmania* es muy amplia, dependiendo del análisis y del antígeno utilizado. No hay métodos estandarizados comerciales. Los centros de investigación a menudo desarrollan y usan sus propios métodos, lo que impide establecer comparaciones entre ellos. Sin embargo, se deben solicitar para apoyar el diagnóstico. Cuando está disponible, la PCR es la prueba diagnóstica de elección y se han descrito sensibilidades >95%⁽¹²⁾. Al igual que en LC se debe reportar al SIVIGILA el diagnóstico de LMC.

Leishmaniasis visceral: si existe sospecha clínica se debe notificar al SIVIGILA, y debe ser confirmado microbio-

lógicamente. Si el paciente se encuentra en un primer o segundo nivel de atención, debe ser remitido a un tercer nivel. La guía propone realizar hemograma, tiempos de coagulación, creatinina, AST y ALT, VSG, albúmina y proteínas totales, de acuerdo a la disponibilidad. No se debe esperar los resultados para remitir al paciente. En el tercer nivel, además de los paraclínicos de disfunción orgánica se debe tomar un aspirado y biopsia de médula ósea como abordaje inicial, sin embargo, el bazo es la ubicación más sensible y la aspiración esplénica para obtener algunas gotas de líquido para la tinción del frotis mediante *Wright y Giemsa*, cultivo y PCR es el método de mayor sensibilidad para la identificación del parásito.

Se ha descrito un resultado positivo en el aspirado del bazo en más del 95% de las muestras. La sensibilidad de un aspirado de médula ósea se acerca a la de un aspirado esplénico cuando se emplea un poco más de tiempo en revisar el frotis al microscopio. En nuestro medio, por no ser un área endémica para LV se recomienda aspirado y biopsia de médula ósea ya que el aspirado del bazo puede tener más complicaciones asociadas como sangrado.

La biopsia de los ganglios linfáticos puede ser diagnóstica en los casos en los que hay linfadenopatía, pero no es común en nuestra práctica. Los amastigotes también se pueden observar en el interior de las células mononucleares en los frotis teñidos con *Wright y Giemsa* en la biopsia de distintos órganos. Esta posibilidad es más frecuente en los pacientes con SIDA en los que se han identificado macrófagos con amastigotes en el líquido de lavado broncoalveolar, el líquido pleural y las biopsias de orofaringe, estómago o intestino. Cuando se sospecha el diagnóstico de LV, la confirmación parasitológica puede requerir más de una técnica y que se repitan los procedimientos⁽¹³⁾.

Las diferentes muestras deben ser enviadas a cultivo que puede ser en medio de *Schneider* modificado, medio de *Novy-MacNeal-Nicolle* (NNN), entre otros. De manera complementaria se puede solicitar pruebas de ELISA y de tira reactiva en las que se utiliza rk39 recombinante de *L. infantum* o *L. chagasi*, un antígeno de tipo cinesina. Para interpretar correctamente los resultados de las pruebas de rk39 es necesario comprender la respuesta de anticuerpos. Los

títulos frente a rk39 y otras pruebas serológicas se mantienen elevados y son detectables después de un tratamiento exitoso. Puede aparecer resultados falsos positivos debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos en los pacientes con lepra, enfermedad de Chagas, leishmaniasis cutánea y otras infecciones. Los anticuerpos anti-*Leishmania* pueden ser inexistentes o aparecer en títulos bajos en los pacientes con SIDA, dando resultados falsos negativos⁽¹⁴⁾.

Tratamiento

Ante la posible toxicidad de los distintos regímenes terapéuticos contra el parásito, la guía de práctica clínica de Colombia suministra unas recomendaciones generales antes de iniciar el manejo. Si el tratamiento es con antimoniales pentavalentes, se debe solicitar transaminasas, amilasa y lipasa, hemograma completo, función renal, electrocardiograma en >45 años o <45 años con cardiopatía, prueba de embarazo, electrolitos en caso de recibir anfotericina B y glucosa si se considera en el manejo pentamidina. Se divide el tratamiento de acuerdo a los subtipos clínicos de la enfermedad.

Leishmaniasis cutánea

1. Antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina) como primera línea de tratamiento en dosis de 20 mg/kg/día, vía intramuscular o endovenosa, en dosis única diaria por 20 días. El glucantime viene de 81 mg/mL. Para obtener el número de mL al día se puede usar la siguiente operación:

- $\text{Peso (kg)} \times 0,247 = \text{cantidad en mL (cm}^3\text{)}$.
Ej. paciente de 65 kg $\times 0,247 = 16$ mL cada día.

Si el paciente amerita una dosis mayor (ej. paciente de 85 kg en el cual la dosis debería ser 21 mL/día por 20 por días), se recomienda multiplicar los mL que sobran, en el ejemplo 1 mL, por el número de días de tratamiento, lo que nos daría 20 mL más, equivalente a un día adicional. Si sobran 2 mL, entonces tendríamos 2 días adicionales, y así sucesivamente, para lograr cumplir con la dosis de acuerdo al peso.

2. En caso de falla terapéutica de los antimoniales pentavalentes, la segunda línea es alguna de las siguientes opciones de acuerdo a la disponibilidad:

2.1. Miltefosina vía oral en dosis de 1,5 a 2,5 mg/kg/día, con dosis máxima de 150 mg diarios, durante 28 días.

2.2. Isetionato de pentamidina, dosis de 3 a 4 mg/kg/día vía intramuscular o endovenosa, en 4 a 10 dosis en días alternos, la cual varía de acuerdo a respuesta clínica.

2.3. Se podría usar anfotericina B liposomal intravenosa 2 a 3 mg/kg/día hasta una dosis acumulada de 40 mg/Kg, máxima diaria de 250 mg, sin suficiente nivel de evidencia.

Población especial: adultos >65 años que tengan leishmaniasis cutánea con lesión única, <3 cm, que no esté en la cara, orejas o sobre articulaciones: termoterapia o crioterapia. Otra opción son las infiltraciones intralesionales con antimoniales pentavalentes 3 a 5 mL cubriendo toda la úlcera, se realiza semanalmente, en total de 3 a 5 infiltraciones de acuerdo a la respuesta clínica⁽¹⁵⁾.

Leishmaniasis mucocutánea

1. Antimoniales pentavalentes + pentoxifilina oral la dosis es 20 mg/kg por día por 30 días + 400 mg pentoxifilina cada 8 horas por 28 días.

2. Anfotericina B liposomal intravenosa de 2 a 3 mg/kg/día hasta una dosis acumulada de 3,5 g, máxima diaria de 250 mg durante al menos 20 dosis o anfotericina B desoxicolato intravenosa de 0,7 a 1 mg/kg/día hasta 25 a 30 dosis.

3. Isetionato de pentamidina de 3 a 4 mg/kg/día en 7 a 10 dosis en días alternos.

4. Miltefosina 1,5 a 2,5 mg/kg/día durante 28 días con dosis máxima de 150 mg diario, solo en caso de falla terapéutica.

Leishmaniasis visceral

Se recomienda que el tratamiento siempre sea supervisado, la guía recomienda hospitalización la primera semana⁽¹⁶⁾.

1. Primera línea: Anfotericina B liposomal

- Para paciente inmunocompetente: 3 mg/kg/día, en días 1 a 5, con 2 dosis adicionales en los días 14 y 21, para una dosis total de 21 mg/kg. Dosis máxima diaria: 250 mg.

- Para paciente inmunosuprimido: 4 mg/kg/día, en días 1 a 5, con 5 dosis adicionales en los días 10, 17, 24, 31 y 38, para una dosis total de 40 mg/kg. Dosis máxima diaria: 250 mg.

2. Segunda línea (escoja uno de acuerdo al perfil del paciente y los efectos adversos):

- Antimoniales pentavalentes: 20 mg/kg/día, vía intramuscular o endovenosa, en dosis única diaria durante 28 días.

- Pentamidina: 3 a 4 mg/kg/día por 15 dosis.

- Miltefosina: 2,5 mg/kg/día por 28 días, sin superar 150 mg diarios.

Manejo de casos especiales de cualquier tipo de leishmaniasis

Embarazadas: no se recomienda la utilización de sales antimoniales, pentamidina ni miltefosina durante el embarazo. Se puede utilizar calor local (compresas calientes, durante cinco minutos, tres veces al día). Lo ideal es posponer el tratamiento hasta después de que termine el embarazo, en caso de ser necesario, el tratamiento sistémico se debe indicar con anfotericina B Liposomal.

Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma: no suministrar antimoniales pentavalentes, ni pentamidina.

Seguimiento

Una vez dado de alta, se debe hacer evaluación clínica al día 7, 14, 21, 28, 45 y 90, luego a los 6 meses y continuar cada

6 meses durante 2 años. Al día 7 y 14 es cuando más se desarrolla la toxicidad hepática, por lo que son fundamentales las transaminasas en esas dos valoraciones⁽⁶⁾.

Referencias bibliográficas

1. Kumar A. Leishmania and leishmaniasis. Vol. 3. Nueva Delhi: Springer; 2013.
2. Steverding D. The history of leishmaniasis. Parasit Vectors. 2017;10(1):82.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Magill AJ. Género Leishmania: leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa. En Bennet J, Dolin R, Blase M, editores. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 3459-3477.
4. Universidad del Rosario. Colombia, el país con más especies de parásitos de Leishmania [internet]. Bogotá [citado 2018 dic. 1]: autor; s. f. Disponible en: <https://bit.ly/2FJVvol>
5. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review [internet]. F1000Research. 2017 [citado 2018 dic. 15];6:750. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/6-750/v1>
6. Durán Acosta SM, Méndez Bejarano CP, Mejía Chavarro L, Ovalle Bracho C, Arenas Soto CM, Camargo Paredes YC, et al. Lineamientos para la atención clínica integral de leishmaniasis en Colombia [internet]. Bogotá: Ministerio de Salud [citado 2018 dic. 5]. Disponible en: <https://bit.ly/2UdeRb4>
7. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392(10151):951-70.
8. Karimkhani C, Wanga V, Coffeng LE, Naghavi P, Dellavalle RP, Naghavi M. Global burden of cutaneous leishmaniasis: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis. 2016;16(5):584-91.
9. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 31. Boletín Epidemiológico. 2018.
10. López LP, Mira AV, Acosta L, Cadena H, Agudelo D, Vélez ID. Descripción de un foco endémico de Leishmaniasis cutánea en Puerto Valdivia, Antioquia, Colombia. CES Salud Pública. 2014;5(1):3-10.
11. Elmahallawy EK, Sampedro Martínez A, Rodríguez-Granger J, Hoyos-Mallecot Y, Agil A, Navarro Mari JM, Gutiérrez Fernández J. Diagnosis of leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2014;8(8):961-72.
12. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2015;9(6):588-96.
13. Sakkas H, Gartzonika C, Levidiotou S. Laboratory diagnosis of human visceral leishmaniasis. J Vector Borne Dis. 2016;53(1):8-16.

14. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol.* 2007;45(1):21-5.
15. Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(2):172-5.
16. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, López-Vélez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):e202-64.

Nódulo tiroideo

Kevin Ruales Mora

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El término nódulo tiroideo hace referencia a lesiones contenidas dentro de la glándula tiroides, altamente prevalentes en la población general, la mayoría asintomáticas, sin embargo, hasta el 10% es asociado a significado clínico, entre ellos; cáncer, efectos compresivos y enfermedad general⁽¹⁾. En aras de lograr un enfoque adecuado y evitar exámenes clínicos innecesarios, se debe realizar una aproximación escalonada y organizada, dado que la mayoría de estos nódulos requieren seguimiento mínimo y no progresarán a una verdadera patología.

Epidemiología y factores de riesgo

En la población general, la prevalencia del nódulo tiroideo oscila entre el 5 y el 8%, sin embargo, puede aumentarse hasta el 30 y el 50% por el uso indiscriminado de imágenes, que elevan la sensibilidad, principalmente ante nódulos <1 cm^(2,3). En diferentes estudios, la prevalencia de nódulos encontrados según el examen utilizado varía desde la ecografía donde puede ser tan alta como el 65%, en la TAC del 15% y en la tomografía con emisión de positrones (PET-CT) del 1 al 2%, sin embargo, cabe mencionar que el riesgo de malignidad según la imagen realizada también varía desde el 10 hasta el 55% si la lesión es localizada en un PET-CT y es captante focalmente^(1,4).

Se han realizado varios estudios para establecer factores de riesgo, encontrándose como principales: el sexo femenino, la obesidad, el tabaquismo, la edad avanzada, los niveles de tirotropina, la presencia de anticuerpos antitiroideos, la deficiencia de yodo y la multiparidad. No obstante, la evidencia disponible es insuficiente para encontrar una asociación fuerte entre estos.

Aunque se puede presentar en todas las edades, la principal incidencia se encuentra entre la tercera y cuarta década de la vida. Los factores de riesgo realmente establecidos son: la radiación ionizante principalmente localizada en la cabeza y el cuello recibida en la infancia y la adolescencia, la historia familiar de cáncer de tiroides o de síndromes hereditarios que aumentan su prevalencia (neoplasia endocrina múltiple tipo 2), adicionalmente, algunas características del nódulo como rápido crecimiento y ronquera asociada^(5,6).

Enfoque clínico

Se requiere de una historia clínica completa y una aproximación a los factores de riesgo. Es particularmente importante determinar el antecedente de linfoma, la exposición a la radiación y, la historia familiar de: carcinoma papilar o medular de tiroides, poliposis colónica, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Cowden, síndrome de Werner o complejo de Carney⁽⁶⁾.

Clínicamente, los pacientes pueden presentarse con una amplia gama de síntomas que van desde sensación de masa con nódulos >3 mm, crecimiento asimétrico de la glándula, disfagia, disfonía y ronquera. Estos síntomas han sido reportados hasta en el 67% de los casos, aunque si bien son específicos, son muy poco sensibles, por lo que es importante realizar una aproximación completa al examen físico, incluyendo la presencia de oftalmopatía y la revisión del cuello, evaluando la presencia de bocio y una evaluación sistémica para detectar la presencia de adenopatías, quistes u otras masas adyacentes que puedan servir en la aproximación diferencial(5). Es importante recordar que las masas fijas, duras o de rápido crecimiento requieren una rápida evaluación.

Estudios de laboratorio

Todo paciente con un nódulo tiroideo debe tener medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH), ya que el hipotiroidismo se ha asociado con malignidad (9); en caso de encontrar TSH elevada se debe realizar medición de T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa para cuantificar el grado de disfunción. Si la TSH está suprimida, que es en <5% de los nódulos, se deberá medir la T4 libre y realizar una gammagrafía de tiroides para evaluar la captación y definir si se trata de un nódulo hipercaptante (caliente) o hipocaptante (frio) (5). En general, los nódulos hipercaptantes corresponden a nódulos autónomos y hacen parte del enfoque del hipertiroidismo, en estos casos, la biopsia del nódulo está contraindicada por el riesgo de desencadenar una tormenta tiroidea. De acuerdo con esto, cuando se identifica un nódulo tiroideo en el examen físico, el primer paso es pedir siempre la TSH y en caso de estar suprimida, se debe proceder con la gammagrafía y no con la ecografía, error frecuente en la práctica clínica.

La calcitonina producida por las células C parafoliculares solo es utilizada en la evaluación de pacientes con carcinoma medular de tiroides, el cual es sumamente infrecuente (representa <1,4% en nódulos tiroideos), con sensibilidad del 60% y especificidad del 100%, por lo anterior, no se considera una prueba costo efectiva. Adicionalmente, es importante mencionar que para mejorar su interpretación

se requiere de confirmación con pruebas de pentagastrina o calcio, lo cual eleva aún más sus costos y, por otro lado, la detección temprana. Como aún no existe claridad acerca del impacto que tiene sobre la mortalidad, no se recomienda su medición de manera rutinaria(8,10).

La medición de tiroglobulina en el enfoque inicial no se recomienda, ya que pueden encontrarse valores elevados en situaciones benignas y su uso está limitado a la evaluación de recaídas en el seguimiento de cáncer de tiroides tratado(8).

Imágenes

Todo paciente con asimetría de la glándula tiroides, masa palpable, o con una imagen que demuestra nódulo tiroideo, requiere la realización de una ecografía para caracterizar la imagen y, posteriormente, decidir la necesidad de biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF). Debe recordarse que síntomas no específicos como fatiga, aumento de peso o alteración aislada de los exámenes como TSH elevada o tiroiditis autoinmune no son indicaciones de ecografía. Es importante tener en cuenta que los nódulos hiperfuncionantes por gammagrafía no requieren BACAF ya que no se encuentran asociados a malignidad y, el primer abordaje debe ser como se comentó anteriormente, con la medición de hormonas(11).

Los hallazgos ecográficos sugestivos de malignidad son: nódulos de tamaño >4 cm, vascularización intranodular, bordes irregulares, hipocogenicidad, componente sólido y microcalcificaciones. Existen también características benignas como los nódulos quísticos puros y los de consistencia espongiiforme (>50% compuesto de espacios microquísticos) con riesgo <2% para malignidad.

Basados en las características anteriores, las diferentes guías de práctica clínica han definido distintos puntos de corte para determinar cuándo se debe llevar a BACAF un nódulo tiroideo sospechoso, sin embargo, en términos prácticos se debe tener en cuenta que un nódulo >1 cm probablemente va a requerir BACAF para su evaluación(16). En la **tabla 1**, se presentan las principales recomendaciones de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) para realizar BACAF a nódulos tiroideos(12).

Tabla 1. Indicaciones ecográficas de BACAF

Riesgo de malignidad	Características	Indicación de biopsia
Alto (del 70 a 90%)	Sólido hipoecoico o quístico con componente sólido hipoecoico con: márgenes irregulares, microcalcificaciones, más largo que ancho, calcificaciones del borde con componente de tejido blando extrusivo, extensión extratiroidea.	BACAF si >1 cm.
Intermedio (10 a 20%)	Nódulo sólido hipoecoico con márgenes lisas sin otras características de alto riesgo.	BACAF si >1 cm.
Bajo (5 a 10%)	Nódulo sólido iso o hiperecoico o parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas sin características de alto riesgo.	BACAF si >1,5 cm.
Muy bajo (<3%)	Espongiforme o parcialmente quístico sin características de alto, intermedio o bajo riesgo.	BACAF si >2 cm.
Benigno (<1%)	Nódulos quísticos puros.	No biopsia (puede considerarse aspiración del quiste)

BACAF: biopsia por aspiración con aguja fina.

Fuente: tomado y adaptado de Haugen BR. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123(3):372-81.

Las guías de la *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/Associazione Medici Endocrinologi*, recomiendan la biopsia de los nódulos de 5 mm de forma selectiva cuando se encuentran en una ubicación subcapsular cerca del nervio laríngeo recurrente o tráquea, si existen ganglios linfáticos sospechosos o diseminación extratiroidea, antecedentes personales o familiares de cáncer de tiroides o historia de irradiación de la cabeza o del cuello⁽⁵⁾.

Citología

La BACAF es el *gold standard* en el enfoque diagnóstico de los pacientes con nódulos tiroideos. Es una prueba sencilla, rápida y altamente efectiva. Si el nódulo no es fácilmente palpable, es quístico o se realiza sin guía ecográfica de for-

ma inicial y arroja un resultado negativo, se requiere repetición bajo visión ecográfica, ya que esto disminuye la tasa de falsos negativos⁽¹²⁾. En casos de bocio multinodular se debe realizar biopsia al nódulo de mayor riesgo y no al de mayor tamaño.

Los resultados varían según el reporte que se utilice, actualmente el más aceptado es el sistema de clasificación *Bethesda* 2017⁽⁵⁾ (**ver tabla 2**), que provee seis categorías diagnósticas; la categoría 2, provee valor predictivo negativo para malignidad del 96,3% y, las categorías 5 y 6 tienen valor predictivo positivo del 75,2% y 98,6% respectivamente, encontrando que hasta el 90% de las variantes agresivas de carcinoma papilar pertenecen a estas dos categorías⁽¹³⁾.

Las categorías 3 y 4, pueden representar hasta el 30% de todas las biopsias, con un riesgo de malignidad que osci-

la entre el 10% y el 40%, lo cual plantea un problema de evaluación y seguimiento adicionales^(5,12). Hasta ahora se ha preferido el manejo expectante, dado que comúnmen-

te la mayoría de los nódulos de estas categorías terminan siendo benignos y en caso de malignidad, suelen ser poco agresivos.

Tabla 2. sistema de clasificación Bethesda

Categoría	Significado	Riesgo de malignidad	Manejo
1	No diagnóstico o no satisfactorio	0 a 5%	Repetir BACAF con ecografía.
2	Benigno	0 a 3%	Seguimiento.
3	Atipia, significancia indeterminada o lesiones foliculares de significado indeterminado	30%	Repetir BACAF, prueba molecular o lobectomía.
4	Neoplasia folicular o sospecha	40%	Prueba molecular o lobectomía.
5	Sospechoso de malignidad	75%	Tiroidectomía total temprana o lobectomía.
6	Maligno	99%	Tiroidectomía total.

Fuente: tomado y adaptado de Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. JAMA. 2018;319(9):914-24.

Para los pacientes que tienen un resultado indeterminado (*Bethesda* categorías 3 o 4) se han desarrollado diferentes pruebas moleculares diagnósticas, sin embargo, son costosas y de poca disponibilidad en nuestro medio (para más información al respecto remitirse a la bibliografía recomendada). En estos pacientes es mejor repetir la BACAF y, en el caso de arrojar un resultado similar, se pueden realizar pruebas moleculares (análisis mutacional de los genes *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* y *KRAS* y rearrreglos en los genes *RET/PTC* y *PAX8/PPARγ*). Un patrón benigno en dichas pruebas tiene un valor predictivo negativo de 96% y solo se necesitaría seguimiento ecográfico en 12 a 24 meses⁽¹²⁾, pero esta decisión se debe tomar teniendo en cuenta todos los factores que puedan indicar malignidad en el paciente. Si el resultado de la prueba molecular es positivo con un patrón altamente sospechoso (mutación de *BRAF*, *TERT*, *RET/PTC*), la lesión del paciente requiere manejo quirúrgico^(3, 5).

Manejo

En los casos de citología benigna se estima que existe un riesgo de malignidad menor del 0,3% en un periodo de cinco años. Aunque la tasa de falsos negativos es <3%, en nódulos altamente sospechosos por ecografía idealmente debería repetirse la BACAF en 12 meses. En caso de que ambos tengan características benignas podría repetirse la ecografía en al menos 24 meses, y para los de riesgo bajo o intermedio por ecografía con citología benigna el seguimiento se realiza en 12 a 24 meses^(5,12). Si durante el seguimiento hay un cambio por lo menos de 2 mm en dos lados, correspondiente a un aumento del 50% del volumen, se debe considerar repetir la biopsia, luego de dos citologías benignas el riesgo de malignidad es bajo y la vigilancia puede estar solo encaminada a evaluar el crecimiento⁽⁵⁾.

Si los nódulos no cumplen criterios para realizar la BACAF, el seguimiento se hará de acuerdo con el riesgo de malignidad por ecografía, siendo de 6 a 12 meses para alto riesgo, 12 a 24 meses para intermedio y bajo riesgo; y en 24 meses para muy bajo riesgo. Aunque se utilizó, la terapia con tirotropina ya no se recomienda(12,14,16).

Algunos nódulos van a requerir manejo quirúrgico, entre los principales riesgos posquirúrgicos se incluyen la hipocalcemia en el 8%, lesión del nervio laríngeo recurrente en el 2,5% y hemorragias (15). Los pacientes con Bethesda 5 o 6 deben ser remitidos a cirugía, los nódulos <1 cm pueden ser susceptibles de seguimiento, para los nódulos <4 cm se prefiere la lobectomía y, en los >4 cm con extensión extratiroidea, ganglios o metástasis, generalmente la tiroidectomía total es el mejor manejo. En los nódulos intermedios generalmente la lobectomía es lo mejor(5,12).

Nódulos >4 cm pueden requerir manejo quirúrgico a pesar de tener características benignas en la citología, dependerá del riesgo de malignidad y los síntomas que generan, aunque en caso de ser completamente benignos, se pueden utilizar nuevas técnicas con acercamiento mínimamente invasivo(14).

Prevención

En cuanto al tamizaje, el *Grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos* no recomienda la búsqueda de rutina de nódulos tiroideos en pacientes sin factores de riesgo(7) y, en pacientes con factores de riesgo establecidos no es claro el riesgo-beneficio y, si el diagnóstico temprano va a impactar en la progresión de la enfermedad. Hasta ahora, una de las recomendaciones es que se debe ofrecer valoración y asesoramiento genético a los familiares de pacientes en primer grado que cursen con carcinoma medular hereditario(7, 8).

Conclusión

Solo el 10% de las lesiones encontradas son clínicamente significativas, el abordaje inicial consiste en la medición de la TSH y si no está suprimida, se deberá realizar ecografía de tiroides para estratificar el riesgo y determinar la necesidad de biopsia, según el riesgo establecido se definirá el manejo quirúrgico y el seguimiento, así como la necesidad de estudios adicionales.

Referencias bibliográficas

1. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706.
2. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014;3(3):154-63.
3. Shaha A. Comment on "The diagnosis and management of thyroid nodules: a review". *Gland Surg.* 2018;7(5):424-5.
4. Sharma SD, Jacques T, Smith S, Watters G. Diagnosis of incidental thyroid nodules on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: are these significant? *J Laryngol Otol.* 2015;129(1):53-6.
5. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA.* 2018;319(9):914-24.

6. Román-González A, Restrepo Giraldo L, Alzate Monsalve C, Vélez A, Gutiérrez Restrepo J. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura. *Iatreia*. 2013;26(2):197-206.
7. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317(18):1882-7.
8. Wells Jr SA, Asa S, Dralle H, Elisei R, Evans D, Gagel R, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
9. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1065-72.
10. Herrmann BL, Schmid KW, Goerges R, Kemen M, Mann K. Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1141-5.
11. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2(1):17.
12. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123(3):372-81.
13. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.
14. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. Nodules AAATFoT. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract*. 2016;22(5):622-39.
15. Randolph GW, Shin JJ, Grillo HC, Mathisen D, Katlic MR, Kamani D, Zurakowski D. The surgical management of goiter: Part II. Surgical treatment and results. *Laryngoscope*. 2011;121(1):68-76.
16. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.

Aspectos clave en el tratamiento de las dislipidemias

Julián Zea Lopera

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El estudio de las dislipidemias es un tema especialmente importante en la práctica médica general y en la medicina interna, por su frecuencia y, las consecuencias deletéreas a largo plazo que se pueden presentar si no se realiza un tratamiento adecuado. Desafortunadamente, en muchas ocasiones se aborda sin tener en cuenta un enfoque racional, lo que se deriva en tratamientos inadecuados (por deficiencia o por exceso). El objetivo de este capítulo es tratar los aspectos más importantes del manejo farmacológico inicial de las dislipidemias con base en la mejor evidencia disponible y en consonancia con las últimas guías de práctica clínica publicadas. Invitamos al lector a dirigirse a las lecturas recomendadas para profundizar en este tema.

Generalidades del perfil lipídico y el riesgo cardiovascular

Lipoproteínas de baja densidad (LDL): los niveles circulantes de estas lipoproteínas tienen un papel fundamental en la aterogénesis, tanto para mediar su inicio como la progresión de la placa ya establecida. Estas lipoproteínas tienen la capacidad de penetrar la membrana endotelial y, una vez lo hacen, quedan retenidas allí por medio de interacciones electrostáticas y con la matriz extracelular. Una vez retenido, el LDL sufre modificaciones estructurales por agregación, lipólisis, oxidación o proteólisis; esto permite que el LDL modificado estimule de manera crónica la respuesta inmune innata y adaptativa, lo que lleva a la expresi

ión de moléculas de adhesión que promueve la infiltración del tejido por monocitos que posteriormente se diferencian a macrófagos o células dendríticas.

Las moléculas de LDL modificado son endocitadas por los macrófagos, resultando así en las denominadas células espumosas, las cuales presentan un fenotipo proinflamatorio que es esencial tanto en el desarrollo de la placa aterosclerótica como en su progresión. En el desarrollo de esta enfermedad, la respuesta inflamatoria se vuelve maladaptativa y persistente; la necrosis de los macrófagos amplifica la respuesta inflamatoria y perpetúa el ciclo. Es tan importante el papel que juega la respuesta inflamatoria en la progresión, que se ha podido demostrar una modificación del riesgo cardiovascular al actuar sobre la respuesta inflamatoria, sin cambios en los niveles circulantes de LDL, como sucedió en el estudio CANTOS, en el que se utilizó canakinumab (anticuerpo anti-IL-1 beta) para disminuir la inflamación residual en pacientes de alto riesgo que ya venían en manejo óptimo de prevención secundaria, pero persistían con marcadores de inflamación elevados^(1,2).

Además de las LDL, en el plasma encontramos las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) que son los principales transportadores de triglicéridos y también son aterogénicos. La combinación de LDL y VLDL se denomina colesterol no HDL y es más aterogénico que cada una de las lipoproteínas por separado. Asimismo, la principal proteína estructural del colesterol no HDL es la apoB y, por esta razón, también se considera un marcador de aterogenicidad más fuerte que el LDL solo⁽³⁾.

El método utilizado actualmente para calcular la concentración de LDL es la fórmula de Friedewald, en la que se tienen en cuenta las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL: $LDL = (\text{Colesterol total}) - (\text{triglicéridos}/5) - (\text{HDL})$. Debemos recordar que la ecuación solo es válida si las concentraciones de triglicéridos son <400 mg/dL. También hay mayor variabilidad de la ecuación cuando se tienen niveles de colesterol LDL bajos (<70 mg/dL). En cualquiera de los dos escenarios es preferible realizar una medición directa del colesterol LDL.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL): las HDL están compuestas de múltiples tipos de lípidos y un proteoma de 50 proteínas distintas, pero la apoA-I es el componente principal. Estas lipoproteínas son relevantes para la protección endotelial y de la pared arterial, al permitir la salida del colesterol celular, atenuando la vasoconstricción, disminuyendo la inflamación y la muerte celular, protegiendo de la oxidación, neutralizando las infecciones y atenuando la activación plaquetaria a la vez que mantiene la homeostasis de la glucosa⁽⁴⁾. Por estas razones, los niveles plasmáticos bajos de HDL han sido considerados un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular y, se ha asumido que niveles altos de esta lipoproteína deberían ser cardioprotectores. Sin embargo, se ha documentado que la relación del HDL con la enfermedad cardiovascular se comporta como una curva en U cuando se relaciona con mortalidad por todas las causas⁽⁴⁾, encontrándose que en pacientes con niveles muy elevados de HDL, hay un aumento significativo de los desenlaces cardiovasculares adversos, tal y como sucede con aquellos que tienen niveles bajos. Dichas ambivalencias hacen que la búsqueda de una meta de HDL no sea posible y, no se tiene en cuenta al momento de decidir el inicio (o la suspensión) de un tratamiento, aunque si son importantes para el cálculo del riesgo cardiovascular según algunas escalas.

Triglicéridos: un análisis de aleatorización mendeliana en el que se tienen en cuenta múltiples variables sugiere que los niveles elevados de triglicéridos están asociados con aumento en el riesgo de desenlaces adversos cardiovasculares y, parecen tener la misma magnitud que los niveles de LDL. Esto es explicado por la concentración de

VLDL (partículas ricas en triglicéridos), que pueden estimarse al dividir los triglicéridos séricos (medidos en mg/dL) entre 5. Teniendo en cuenta lo anterior, una concentración de 200 mg/dL de triglicéridos sería equivalente a 40 mg/dL de LDL (ya que VLDL y LDL tienen un potencial aterogénico similar), y lograr un descenso de esta magnitud (200 mg/dL de triglicéridos) debe correlacionarse con una disminución cercana al 20% en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, tal como sucede cuando se disminuyen las concentraciones de LDL en 40 mg/dL. El problema radica en que la mayoría de los estudios aleatorizados en los que se utilizaron fibratos, no lograron una reducción importante en los niveles de triglicéridos.

Tratamiento farmacológico

Múltiples estudios genéticos, en animales, epidemiológicos y RCT han demostrado que el valor ideal de colesterol total se encuentra alrededor de 150 mg/dL, que corresponde aproximadamente a 100 mg/dL de colesterol LDL. Los adultos con estas concentraciones tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁽³⁾.

Las estatinas son el pilar fundamental en el tratamiento de las dislipidemias, junto con las intervenciones enfocadas a los cambios terapéuticos en el estilo de vida. Además de las estatinas, contamos con ezetimibe, secuestrantes de ácidos biliares y los novedosos inhibidores de la PCSK9 (no se discutirán en este capítulo).

Estatinas

Se divide según la potencia de sus medicamentos en tres grupos: alta intensidad (disminución $>50\%$ del LDL basal), moderada intensidad (disminución entre el 30 y el 49%) y baja intensidad (disminución $<30\%$) (**ver tabla 1**). De cualquier manera, debe entenderse que la magnitud de la potencia de cada una de las estatinas puede variar en la práctica clínica y que algunas poblaciones pueden tener una respuesta mayor que otras. Además, los perfiles farmacocinéticos son heterogéneos.

Consulta externa

Aspectos clave en el tratamiento de las dislipidemias

Tabla 1. Intensidad de las estatinas

	Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja intensidad
%disminución de LDL	>50%	30 a 49%	<30%
Estatinas principales	Atorvastatina 80 mg (40 mg*) Rosuvastatina 20 mg (40 mg)	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina 10 mg Simvastatina 20 a 40 mg	Repetir BACAF, prueba molecular o lobectomía.
Otras estatinas	N/A	Pravastatina 40 mg (80 mg) Lovastatina 40 mg Fluvastatina 40 mg cada 12 horas	Pravastatina 10 a 20 mg Lovastatina 20 mg

En esta tabla no se incluyeron estatinas ni dosis que no tienen sustento en RCT.

*Solo hay datos de un RCT.

Fuente: modificada de Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2018;pii: S0735-1097(18)39033-8.

Monitorización de la respuesta a las estatinas: un metaanálisis demostró que reducir 38,7 mg/dL de LDL se asocia a la disminución del 21% del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, al igual que en otros estudios. En la práctica clínica, la respuesta de las LDL a las estatinas depende por completo de las concentraciones basales de las lipoproteínas. Una dosis dada de estatinas produce una disminución predecible en términos de porcentaje, sin importar los niveles de LDL basal. Por esta razón, un indicador confiable de la eficacia de las estatinas es el porcentaje de reducción de LDL con respecto al inicial (ver tabla 1).

Otros medicamentos

El ezetimibe es el medicamento más utilizado después de las estatinas y ha demostrado que disminuye el LDL entre el 13 y el 20% con baja incidencia de efectos adversos. Por otro lado, los secuestrantes de ácidos biliares reducen el LDL entre el 15 y el 30% dependiendo de la dosis

administrada. Debido a que no se absorben, carecen de efectos sistémicos, pero frecuentemente se presentan quejas gastrointestinales (constipación, entre otras) y pueden causar hipertrigliceridemia grave si se utilizan en pacientes con triglicéridos basales >300 mg/dL. Los inhibidores de la PCSK9 son medicamentos muy potentes para disminuir la concentración de LDL; son bien tolerados, pero desconocemos los efectos a largo plazo.

Grupos de pacientes que se benefician del uso de estatinas

Pueden dividirse en dos grupos fundamentalmente: prevención secundaria y prevención primaria.

Prevención secundaria

Está conformado por aquellos pacientes que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínicamente signifi-

cativa (síndrome coronario agudo, antecedente de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria [o de otro lecho arterial], enfermedad cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica [incluyendo aneurisma aórtico de origen aterosclerótico]). En este grupo deben utilizarse estatinas a dosis de alta intensidad para buscar disminución del LDL >50% y, en aquellos en que las dosis de alta intensidad estén contraindicadas o quienes hayan presentado efectos adversos con su uso, debe buscarse disminución del LDL entre el 30 y el 49% con dosis de moderada intensidad.

Los pacientes que están recibiendo dosis máximas toleradas de estatinas y que son considerados de muy alto riesgo por haber presentado múltiples eventos cardiovasculares mayores o un evento cardiovascular mayor junto con condiciones de alto riesgo (**ver tabla 2**), pero que aún permanecen con LDL >70 mg/dL o colesterol no HDL >100 mg/dL se les puede agregar ezetimibe a la terapia y, posteriormente, si el contexto clínico es el adecuado podría ser razonable el uso de iPCSK9 según el beneficio total, la seguridad y los costos.

En el grupo de prevención secundaria >75 años, la decisión de iniciar una estatina debe tomarse según el balance riesgo-beneficio de cada paciente.

Tabla 2. Eventos cardiovasculares mayores y condiciones de alto riesgo

Clasificación	Definición
Eventos cardiovasculares mayores	Síndrome coronario agudo reciente (últimos 12 meses).
	Antecedente de infarto de miocardio (mayor a 12 meses).
	Antecedente de ACV isquémico.
	Enfermedad arterial periférica sintomática (claudicación intermitente con ITB <0,85, revascularización previa o amputación).
Condiciones de alto riesgo	Edad >65 años.
	Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
	Antecedente de cirugía de revascularización cardíaca o ICP fuera del evento cardiovascular mayor.
	Diabetes mellitus.
	Hipertensión arterial.
	Enfermedad renal crónica (TFG 15 a 59 mL/min/1,73m ²).
	Tabaquismo activo.
	LDL persistentemente elevado (>100 mg/dL) a pesar de dosis máximas toleradas de estatina y ezetimibe.
Antecedente de falla cardíaca.	

ACV: accidente cerebrovascular, ITB: índice tobillo-brazo, ICP: Intervención coronaria percutánea, TFG: tasa de filtración glomerular.

Fuente: modificada de Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2018;pii: S0735-1097(18)39033-8.

Prevención primaria

Este es un grupo de pacientes más amplio y heterogéneo, incluye tres subgrupos: pacientes con hipercolesterolemia grave (LDL >190 mg/dL), con diabetes mellitus entre 40 y 75 años y, los de 40 a 75 años sin diabetes, pero con riesgo cardiovascular elevado.

Hipercolesterolemia grave (LDL >190 mg/dL): pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos y, por esta razón, la decisión de iniciar estatinas no debe basarse en el cálculo del riesgo cardiovascular. Se inicia manejo con estatinas a dosis de alta intensidad ya que ha demostrado mejores efectos en los desenlaces cardiovasculares cuando se comparan con las dosis de moderada intensidad. El uso de ezetimibe o de inhibidores de PCSK9 puede considerarse en aquellos pacientes que, a pesar de recibir dosis de alta intensidad de estatinas, no logran un adecuado control de los niveles de LDL. Algunos pacientes tienen de base hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Pacientes de 40 a 75 años con diabetes mellitus: los estudios han señalado que dosis de moderada intensidad en esta población disminuyen los desenlaces cardiovasculares, sin embargo, dado el alto riesgo de morbilidad asociado con el primer evento cardiovascular en los pacientes diabéticos, el riesgo residual de los pacientes tratados en las cohortes que validan estas intervenciones y la evidencia a favor de las dosis de alta intensidad en los pacientes diabéticos (hombres >50 y mujeres >60 años), se prefiere la administración de dosis de alta intensidad a medida que envejecen o si tienen modificadores del riesgo (**ver tabla 3**).

Tabla 3. Modificadores del riesgo específicos en diabetes mellitus

Larga duración de la diabetes (>10 años para DM2 o >20 años para DM1).

Albuminuria/creatinuria >30 mg/g.

TFG <60 mL/min/1,73m².

Retinopatía.

Neuropatía.

ITB <0,9.

DM1: diabetes mellitus tipo 1, DM2: diabetes mellitus tipo 2, TFG: tasa de filtración glomerular, ITB: índice tobillo-brazo.

Fuente: modificada de Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2018;pii: S0735-1097(18)39033-8.

En los pacientes más jóvenes (20 a 39 años) se encuentra generalmente un perfil de bajo riesgo cardiovascular, aunque el uso de estatinas a moderada intensidad es razonable en aquellos que tienen condiciones que le confieren mayor riesgo cardiovascular (**ver tabla 3**). Por otro lado, los pacientes >75 años pueden beneficiarse de iniciar o continuar con estatinas, aunque su utilidad puede verse comprometida por la menor expectativa de vida.

Pacientes de 40 a 75 años con alto riesgo cardiovascular, no diabéticos: a diferencia de los otros dos grupos de pacientes en prevención primaria, la decisión de iniciar estatinas en este escenario depende de la magnitud del riesgo de desenlaces adversos cardiovasculares a 10 años. Mientras más alto sea el riesgo, más probable es el beneficio de iniciar los medicamentos. Deben tenerse en cuenta: el riesgo cardiovascular calculado, la presencia o ausencia de factores que aumentan el riesgo (**ver tabla 4**), los beneficios potenciales de los cambios en el estilo de vida, la probabilidad de efectos adversos de las estatinas y la decisión del paciente. Cuando el riesgo es incierto o el inicio de estatinas es problemático, la medición del índice de calcio coronario puede ayudar a redefinir el riesgo (índice de 0 sitúa al paciente en riesgo bajo).

Tabla 4. Factores que aumentan el riesgo (para ser evaluados caso a caso)

Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana (hombres <55 años; mujeres <65 años).

Hipercolesterolemia primaria (LDL 160 a 189 mg/dL; no HDL 190 a 219 mg/dL).

Síndrome metabólico.

Síndrome metabólico.

Enfermedad renal crónica (TFG 15 a 59 mL/min/1,73m² con o sin albuminuria; no tratados con diálisis o trasplante).

Condiciones inflamatorias crónicas (psoriasis, artritis, VIH o sida, entre otros).

Menopausia prematura (<40 años) y antecedente de condiciones asociadas al embarazo que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular como la preeclampsia.

Raza de alto riesgo (ascendencia del sudeste asiático).

Biomarcadores:

- Hipertrigliceridemia persistente >175 mg/dL (idealmente en tres mediciones).
- PCR de alta sensibilidad >2,0 mg/dL.
- Lipoproteína a >50 mg/dL.
- apoB >130 mg/dL (corresponde a LDL >160 mg/dL).
- ITB <0,9.

TFG: tasa de filtración glomerular, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, PCR: proteína C reactiva, ITB: índice tobillo-brazo.

Fuente: modificada de Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2018;pii: S0735-1097(18)39033-8.

En la más reciente guía para el manejo de las dislipidemias publicada en 2018, se estratifica el riesgo cardiovascular según la probabilidad de eventos cardiovasculares ateroscleróticos (IAM y ACV, fatal y no fatal) en los próximos 10 años con la ayuda de la ecuación de cohortes agrupadas (*Pooled Cohort Equation*) de la siguiente manera: bajo riesgo (<5%), riesgo limítrofe (5 a 7,4%), riesgo intermedio (7,5 a 19%) y alto riesgo (>20%). Sin embargo, dado que las cohortes que se utilizaron para dar validez a esta escala de riesgo no representan adecuadamente la población latina, no puede extrapolarse a nuestro medio. En cambio, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham cuenta

con un estudio de validación en nuestro medio y, es la única escala recomendada para su uso dentro de la población colombiana, aunque debe tenerse en cuenta que el resultado debe multiplicarse por 0,75 para poder aplicarse a nuestro medio⁽⁵⁾. Adicionalmente, tener en cuenta que en nuestro país se consideran en alto riesgo aquellos pacientes que tengan una probabilidad de eventos cardiovasculares mayor al 10% según la escala de Framingham ajustada⁽⁶⁾.

Según las últimas recomendaciones, los pacientes con riesgo intermedio se benefician de iniciar terapia con

estatinas a dosis de moderada intensidad buscando disminución del 30% de los valores iniciales y, en algunos casos, según el riesgo individual de cada paciente, podría buscarse disminución del 50% o más.

En algunos casos, la decisión de iniciar estatinas puede ser difícil ya que se trata de pacientes con riesgo limítrofe. En esos casos, el uso del índice de calcio coronario puede ser útil para definir si el paciente debe suspender, posponer o iniciar el tratamiento con estatinas: si el resultado es 0, se recomienda reevaluar la indicación de estatinas en 5 a 10 años (siempre y cuando no haya condiciones de alto riesgo); si el resultado está entre 1 y 99, se recomienda iniciar estatinas en pacientes >55 años; finalmente, si el resultado del calcio coronario es >100, se recomienda iniciar terapia con estatinas.

Hipertrigliceridemia: debe entenderse con base en el grado de elevación de los triglicéridos en moderada (150 a 499 mg/dL) si el exceso de triglicéridos es trans-

portado por las VLDL, y grave (>500 mg/dL), si los pacientes tienen elevación de las VLDL y los quilomicrones. En el caso de elevación grave, es el aumento de los quilomicrones el que produce mayor riesgo de pancreatitis aguda (especialmente en >1.000 mg/dL).

Las recomendaciones actuales para el manejo de la hipertrigliceridemia se resumen en que siempre deben considerarse causas secundarias (diabetes mal controlada, enfermedad hepática, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, medicamentos, entre otros) y en pacientes con elevaciones moderadas o graves de los triglicéridos y, con riesgo cardiovascular intermedio (*Pooled cohort equation* >7,5%). Si luego de controlar los posibles factores de riesgo, persiste la elevación, se debe considerar el inicio o intensificación de la terapia con estatinas. El uso de fibratos está indicado en aquellos pacientes con elevaciones >500 mg/dL y, especialmente >1.000 mg/dL para disminuir el riesgo de pancreatitis aguda.

Referencias bibliográficas

1. Feng M, Rached F, Kontush A, Chapman MJ. Impact of lipoproteins on atherobiology: emerging insights. *Cardiol Clin.* 2018;36(2):193-201.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2018;pii: S0735-1097(18)39033-8.
4. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Hear Journalr.* 2017;38(32):2478-86.
5. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz Á, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol.* 2014;21(4):202-12.
6. Muñoz OM, García AA. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias; 2014.

Síndrome de intestino irritable

Jhon Jaime Carvajal Gutiérrez

Internista, especialista en gastroenterología
Hospital Pablo Tobón Uribe

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) se define como un desorden funcional del tracto digestivo, que usualmente se presenta con dolor abdominal crónico y alteraciones en el hábito intestinal⁽¹⁾. Es una enfermedad muy frecuente. Se estima que afecta entre el 5 y el 15% de la población en los países occidentales⁽²⁾. Sin embargo, en Latinoamérica la prevalencia puede alcanzar hasta el 21%⁽³⁾, lo que la convierte en uno de los principales motivos de consulta en los servicios de gastroenterología, ya que es la responsable del 25 al 50% de las consultas médicas⁽⁴⁾. A pesar de ser una enfermedad tan común, hasta el 40% de los pacientes que cumplen los criterios son diagnosticados de forma incorrecta⁽⁵⁾.

La prevalencia es 1,5 a 2 veces más frecuente en el sexo femenino, cuyos síntomas principales son el dolor abdominal y la constipación, mientras que en el sexo masculino tiende a manifestarse con diarrea principalmente. La presentación de la enfermedad se da en general por debajo de los 50 años y tiende a disminuir con la edad⁽⁶⁾. Múltiples comorbilidades se han asociado con esta enfermedad, entre las que se encuentran: síndromes dolorosos (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor pélvico crónico); enfermedades gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, dispepsia); enfermedades psiquiátricas (depresión mayor, ansiedad, somatización), lo cual crea la posibilidad de una patogénesis compartida⁽⁷⁾.

Fisiopatología

Hoy en día se ha superado esa vieja premisa que sugería que el SSI es una enfermedad idiopática que se genera exclusivamente por estrés psicológico. La etiología precisa del SII no se ha dilucidado aún, lo que dificulta la creación de nuevas líneas de tratamiento; existen varias teorías que tratan de explicar el complejo sindromático de la enfermedad, entre las líneas de investigación están: las alteraciones en la motilidad intestinal, la hipersensibilidad visceral y la desregulación neuroentérica; además del rol de la inflamación, las alteraciones de la flora intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano, el microbioma, la sensibilidad alimentaria, las sales biliares y la predisposición genética⁽⁸⁾. No es el objetivo de este artículo desarrollar a fondo cada una de estas líneas, pero se intentará puntualizar algunos de los hallazgos más relevantes de hoy.

Las alteraciones en el hábito intestinal están muy probablemente relacionadas con una desregulación del sistema autonómico en el tracto digestivo, mientras que los síntomas como el dolor abdominal y la sensación de discomfort se producen por cambios en la comunicación bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC), lo que se conoce hoy en día como el eje intestino cerebro. Lo anterior causa una percepción modificada de los eventos viscerales en forma de hiperalgesia y alodinia⁽⁹⁾.

Una teoría sugiere que la enfermedad inicia en el intestino, con personas genéticamente predispuestas en quienes in-

fecciones o antígenos ambientales como alimentos alteran el microbioma y promueven un incremento en la permeabilidad, lo que produce una respuesta inflamatoria subclínica y estimula el reclutamiento de linfocitos T ayudadores y mastocitos que se degranulan. Dichos cambios inducen una hipersensibilidad visceral y anomalías motoras(10). Las citoquinas producidas por los linfocitos en la pared intestinal pueden a su vez generar otros síntomas extraintestinales frecuentes en los pacientes con SII como ansiedad, fatiga y dolores somáticos a través de mecanismos periféricos(11).

La microbiota ocupa todas las superficies mucosas y cutáneas en el ser humano; en el tracto digestivo desempeña un papel preponderante en su desarrollo y correcto funcionamiento, incluso hoy en día se piensa que la microbiota es casi un órgano más de la economía humana. A través del relacionamiento que se da entre las células de la pared intestinal y las bacterias, se puede mantener o no la homeostasis digestiva, ya que las bacterias contribuyen al correcto funcionamiento al articular funciones fisiológicas como es el procesamiento y la digestión de nutrientes, la maduración celular, el desarrollo y la modulación del sistema inmune, la resistencia a patógenos y el control del metabolismo humano(9).

La comunicación que se presenta entre las células epiteliales, las células inmunológicas, las neuronas y la flora bacteriana genera moléculas que sirven como señales a distancia, que influyen en otros órganos como el SNC. Esto modifica el funcionamiento del eje *intestino-cerebro*, a través de la modulación de la producción de neurotransmisores como la dopamina, la noradrenalina, la acetilcolina y el ácido gama-aminobutírico (GABA)(12), así como otros sistemas que intervienen en el control de lípidos, lo que incentiva el desarrollo de otras patologías como el síndrome metabólico.

Se ha demostrado que algunos pacientes con SII tienen una disminución en la variabilidad de las colonias bacterianas en su flora intestinal, al compararlos con controles sanos. Dichos pacientes muestran una disminución de las colonias de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* con un incremento en la cantidad de especies aerobias con respecto a los anaerobios(9).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con SII puede identificar un episodio de diarrea infecciosa como el desencadenante de sus síntomas(13), lo que se ha llamado SII postinfeccioso. También se ha encontrado que el uso de antibióticos previos es un factor de riesgo para el desarrollo de SII(14). Finalmente, las bacterias intestinales interactúan con elementos externos como la dieta, que pueden desencadenar o exacerbar los síntomas.

Todo lo anterior apoya la idea de un desbalance en la flora intestinal, ya sea en número, composición o variabilidad, lo que puede alterar el correcto funcionamiento del eje *microbiota-intestino-cerebro*, a través de mecanismos periféricos o centrales. Esto desencadena alteraciones en la motilidad y sensibilidad visceral, lo que explica muchos de los síntomas del complejo sindrómico en los pacientes con SII.

Síntomas

La presentación clínica de los pacientes con SII puede ser muy variable. Sin embargo, el dolor abdominal es el síntoma principal y más frecuentemente encontrado, por lo que forma parte importante de los criterios diagnósticos. Existen otros síntomas como son distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta, urgencia fecal, cambios en el hábito intestinal como diarrea y estreñimiento. Algunos pacientes manifiestan síntomas más inespecíficos como fatiga, debilidad y con frecuencia refieren (si se interroga adecuadamente) síntomas ansiosos y depresivos.

El dolor abdominal es tipo cólico, con localización e intensidad variables. Puede afectar el marco cólico completo o solo un segmento de este. En ocasiones es difuso y sin una localización específica. Una característica relevante es su relación con la defecación (puede mejorar, anunciar o empeorar con la defecación). El estrés emocional y los alimentos pueden exacerbar el dolor en algunas personas.

Los cambios en el hábito intestinal van desde deposiciones diarreicas (con heces acuosas, delgadas, parcialmente formadas, en algunos casos acompañadas de moco e incluso algunos restos de alimentos no del todo digeridos) hasta heces duras y secas, difíciles de evacuar en los pacientes

en quienes predomina el estreñimiento; también hay pacientes que tienen las deposiciones normales. Es de anotar que la consistencia de las heces puede variar durante el tiempo, pasando de diarrea a estreñimiento y viceversa. Las deposiciones diarreicas se presentan durante el día y con mayor frecuencia en las mañanas; generalmente son de carácter postprandial. Como ya se mencionó en las mujeres predomina el estreñimiento. Los subtipos de SII se pueden clasificar según los cambios en hábito intestinal:

1. SII con predominio de constipación (SII-C): cuando <25% de las deposiciones son duras y <25% son diarreicas.
2. SII con predominio de diarrea (SII-D): cuando >25% de las deposiciones son diarreicas y <25% son duras.
3. SII mixto (SII-M): >25% de las deposiciones son diarreicas y >25% duras.
4. SII indeterminado (SII-I): <25% de las deposiciones son diarreicas y <25% son duras.

En la mayoría de los pacientes los síntomas son crónicos y recurrentes, con periodos de exacerbación y mejoría al menos parcial. Una revisión sistemática encontró que entre el 2 y el 18% de los pacientes empeoran, entre el 30 y el 50% permanecen igual y entre el 12 y el 38% mejoran. La historia de cirugías abdominales, una duración mayor de la enfermedad, así como la presencia de comorbilidades como ansiedad, depresión y trastorno somatomorfo predicen un peor pronóstico⁽¹⁵⁾. Los pacientes en que los síntomas inician luego de una gastroenteritis infecciosa (SII postinfeccioso) tienen un mejor pronóstico, pues la mitad de ellos mejoran espontáneamente luego de 6 a 8 años de la infección⁽¹⁶⁾.

En vista de la gran variabilidad de síntomas por los que pueden consultar los pacientes con SII y a que múltiples enfermedades gastrointestinales pueden tener sintomatología similar, los expertos en enfermedades funcionales del intestino se reúnen periódicamente para crear y actualizar los criterios diagnósticos de la enfermedad. Con esto buscan que todo el mundo hable el mismo idioma y de este modo

se estandarice el manejo de este tipo de pacientes. La última versión de estos criterios fue aprobada en el consenso de Roma IV⁽¹⁷⁾.

Criterios diagnósticos de SII del consenso Roma IV

Se define el SII como un dolor abdominal recurrente, que se presenta al menos un día a la semana durante los tres meses previos, asociado con dos o más de los siguientes criterios:

- Relacionado con la defecación.
- Asociado con un cambio en el hábito intestinal.
- Asociado con un cambio en la forma de las heces.

El diagnóstico de SII en general confiere un buen pronóstico a largo plazo. Es por esto por lo que se deben descartar otras patologías que quizás no confieren un pronóstico tan benévolo, y de esta forma evitar el desarrollo de las complicaciones inherentes a cada una de esas enfermedades. De lo anterior, se desprenden algunos signos bandera que deben llamar la atención del médico que se enfrenta a un paciente con dolor abdominal:

Signos bandera en pacientes con sospecha de SII

- Edad >50 años al inicio de los síntomas.
- Síntomas severos (fuera de proporción) o progresivamente peores.
- Síntomas nocturnos (especialmente diarrea).
- Melenas o rectorragia.
- Fiebre.
- Pérdida de peso o desnutrición.
- Oligoartritis o espondiloartropatía.

- Anormalidades en estudios de laboratorio (anemia, marcadores de inflamación elevados).
- Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o cáncer de colon.

Si bien la presencia de alguno de estos factores debe alertar al médico, impulsándolo a realizar las pesquisas necesarias con el fin de realizar diagnósticos diferenciales como serían: EII, cáncer de colon, enfermedad celíaca, gastroenteritis eosinofílica, isquemia mesentérica crónica entre otros. En la mayoría de las ocasiones el resultado de la búsqueda será negativo, a pesar de la presencia de alguno de estos hallazgos. En última instancia la importancia de estos radica en su ausencia, dado que su valor predictivo negativo es mayor que es su valor predictivo positivo(7).

Para el diagnóstico de SII no se requieren muchos estudios. Quizás el cribado inicial se podría realizar con un hemoleucograma, que nos permite evaluar la presencia de anemia; un coprograma para descartar parásitos, leucocitos y eritrocitos en heces; marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva o marcadores de inflamación intestinal como la lactoferrina y la calprotectina fecal; y TSH principalmente en pacientes con predominio de diarrea. La decisión de buscar o no enfermedad celíaca con anticuerpos contra la gliadina, antitransglutaminasa o antiendomio depende mucho de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Si bien nuestro país no es una población con alta incidencia de la enfermedad (18), debemos tener en cuenta que algunas poblaciones tienen una alta carga de genes con ancestros europeos, por lo que es una patología que no se puede dejar de lado completamente.

Tratamiento

Una buena relación médico-paciente es el pilar fundamental dentro del proceso diagnóstico y terapéutico en la mayoría sino en todas las patologías a las que se enfrentan los facultativos. Esto es especialmente importante en el SII, donde, como se mencionó, un buen número de pacientes cumplen criterios de depresión, ansiedad y trastorno somatomorfo,

quienes con frecuencia una de las cosas que esperan de su médico es por lo menos ser escuchados. Se debe evitar restar valor a sus quejas con frases como *usted no tiene nada*. En cambio, se recomienda explicar en forma clara que se trata de una patología benigna, de carácter crónico y recurrente, que tiene varias estrategias de manejo, cuya respuesta es variable persona a persona. Si bien puede disminuir la calidad de vida cuando no se trata adecuadamente, de ningún modo disminuye la expectativa de vida ni se degenera en una patología tumoral, que son dos de los temores principales en pacientes con patologías crónicas y que no ven mejoría a pesar de visitar múltiples especialistas.

Es bien conocido que muchos de los síntomas que presentan los pacientes con SII frecuentemente se asocian con ciertos tipos de alimentos. Es por eso por lo que las intervenciones en la dieta son una de las estrategias más utilizadas en el manejo de esta patología. Los alimentos que favorecen la producción de gas como frijoles, cebollas, zanahoria, banano, apio, ciruela, col, trigo, unido al hecho de que hay una hipersensibilidad visceral, hacen que los pacientes presenten una sensación de distensión mayor con su consumo, por lo que en general deben evitarse buscando el alivio en este síntoma(19).

La dieta baja en *fodmaps* (*fermentable oligosaccharides, monosaccharides, disaccharides and polyols*) es ampliamente utilizada hoy en día para el manejo del SII. Este tipo de alimentos son fermentados por las bacterias intestinales, lo que aumenta la producción de ácidos grasos, gas y el contenido de agua en la luz intestinal(20). Múltiples estudios han encontrado que hasta el 70% de los pacientes refieren mejoría en sus síntomas cuando se someten a dietas bajas en *fodmaps*(21). Sin embargo, se necesitan más estudios aleatorizados que confirmen estos hallazgos, pues es bien sabido que los estudios de intervención nutricional son difíciles de replicar en la vida real, así como la alta respuesta en los brazos de placebo cuando se estudian pacientes con SII (22). Es difícil memorizar qué tipo de alimentos contienen altas concentraciones de *fodmaps*. No obstante, existen muchas páginas en internet que son de fácil acceso e interpretación a la hora de aconsejar este tipo de dietas a los pacientes.

Las terapias psicológicas se utilizan como intervenciones asociadas en los pacientes con SII. Esta modalidad de tratamiento es muy racional, ya que la frecuencia de diagnósticos psiquiátricos en pacientes con SII es mayor que los controles sanos(23). Dado que los mecanismos de procesamiento psicológico y procesamiento central del dolor están alterados en los pacientes con SII, lo que conduce a hipersensibilidad visceral e hipervigilancia intestinal, se han utilizado diferentes tipos de terapia como la cognitiva conductual, la hipnosis, la psicoterapia dinámica y la psicoterapia multimodal. Desafortunadamente los estudios son muy variables, lo que hace difícil la toma de decisiones sobre su utilidad. Sin embargo, un metaanálisis con 32 estudios y más de 2.000 pacientes en el que se evaluaron diez tipos de intervención encontró que el NNT era de 4 para obtener beneficio sintomático en los pacientes que recibían las terapias frente a los controles(24).

Laxantes

Un metaanálisis reciente sobre el uso de la fibra encontró beneficios modestos en la mejoría de los síntomas de SII (RR:0,86 [IC 0,8 a 0,94]; NNT:10), medidos por el score global de síntomas de SII (25). En el análisis de subgrupos se documentó que los beneficios eran con fibra soluble como el *Psyllium* y la cáscara de ispaghula, no así el salvado de trigo. Este último hallazgo puede ser debido a que el trigo tiene fructanos que pertenecen a la categoría de *fodmaps*.

Los laxantes osmóticos, como el polietilén glicol (PEG), son utilizados en los pacientes con SII-C. Los estudios muestran que mejoran algunos síntomas de SII como son la frecuencia y la consistencia de las deposiciones; sin embargo, el dolor abdominal y la distensión no mejoran en la misma forma(26).

Lubiprostone

El mecanismo de acción del lubiprostone consiste en la estimulación de la secreción de Cl⁻ desde el interior de las células epiteliales del intestino, seguida por una secreción pasiva de Na⁺ y agua, lo que incrementa el contenido de líquido en la luz. Esto favorece la motilidad intestinal y el tránsito colónico(27). Un análisis combinado de dos estudios aleatorizados comparados con placebo (1.171 pacientes con SII-C) repor-

tó que el grupo tratado con lubiprostone mostró una mejor respuesta, tanto en los síntomas combinados de SII (17,9% vs. 10,1%; p=0,001) como en los síntomas individuales (discomfort, dolor abdominal, consistencia en las heces, constipación), sin diferencia en los eventos adversos(28).

Rifaximina

Como se discutió previamente, el sobrecrecimiento bacteriano puede explicar algunas de las alteraciones encontradas en los pacientes con SII (hipersensibilidad visceral, alteraciones en la motilidad, interacción anormal entre el cerebro y el intestino, alteraciones en la respuesta inmune). Por lo tanto, resulta razonable el uso de antibióticos para manejar los pacientes con SII, sobre todo en aquellos en los que predomina la diarrea. La rifaximina es un antibiótico semisintético que prácticamente no se absorbe, lo que disminuye sus efectos adversos. La principal evidencia de su efectividad proviene de dos estudios aleatorizados comparados con placebo idénticos (*target 1* y *target 2*)(29). En dichos estudios se evaluaron 1.260 pacientes, y se encontró que el grupo de intervención presentó una mejoría significativa de los síntomas de SII (40,7% vs. 31,7%) comparado con el de los controles; la incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

Probióticos

Se han realizado numerosos intentos de modular la composición bacteriana del tracto digestivo, buscando la expansión de cepas que se consideran benéficas (lactobacilos y bifidobacterias), con el fin de reducir el espacio para otras cepas consideradas dañinas (*Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*) y, a su vez, se atenúen los síntomas del SII(9).

Un metaanálisis reciente que incluyó 35 estudios clínicos aleatorizados (ECA) mostró que los probióticos como grupo mejoran los síntomas de SII (RR: 0,79 [IC 0,7 a 0,89]; NNT:7). El efecto se mantuvo cuando se evaluaron los síntomas individuales (dolor abdominal, distensión y flatulencia)(30). Los estudios con probióticos son altamente heterogéneos debido a la gran variabilidad en las cepas usadas. Otra revisión sistemática con 18 ECA y 1.650 pacientes encontró que el uso de probióticos independientemente de la cepa utilizada fue mejor que el placebo para la reducción de síntomas globales

de SII, así como la medición de los síntomas individuales⁽³¹⁾. No se encontró diferencia entre los tipos de probióticos utilizados (*Lactobacillus* 3 estudios, *Bifidobacterium* 2 estudios, *Streptococcus* 1 estudio, combinaciones 4 estudios).

Antagonistas del receptor de serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es uno de los principales mediadores del tracto gastrointestinal; desempeña un rol importante en las funciones sensoriales, motoras y secretoras. Varios estudios han documentado que hay un aumento de la actividad serotoninérgica en los pacientes con SII con predominio diarrea, así como una disminución en los pacientes con el mismo síndrome, pero con predominio de estreñimiento⁽³²⁾. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ como el alosetrón y ondansetrón han demostrado que disminuyen el tránsito del intestino delgado y el grueso, así como la secreción y el tono del colon⁽³³⁾. Después de su aprobación inicial en Estados Unidos para el manejo de SII-D, el alosetrón fue retirado del mercado por algunos casos de colitis isquémica en el grupo de pacientes tratados con el medicamento. El ondansetrón es un antagonista 5-HT₃ menos potente que ha mostrado beneficio significativo en los pacientes con SII-D, principalmente en la consistencia de las heces, urgencia, frecuencia de las deposiciones y distensión, no así en el dolor abdominal⁽³⁴⁾.

Antidepresivos

Los antidepresivos tienen efectos sobre la percepción del dolor, el estado de ánimo y la motilidad intestinal. Intentando aprovechar estos efectos, se han utilizado para el manejo del SII. Varios metaanálisis han tratado de definir su eficacia en el tratamiento de estos pacientes con resultados variables. Uno de ellos, con 17 ECA y 1.084 pacientes, demostró que el uso de antidepresivos tiene un NNT de 4 para mejoría en el dolor abdominal. Este efecto se mantuvo cuando se realizó el análisis por subgrupos, al separar los antidepresivos tricíclicos (ADT) de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)⁽³⁵⁾. El grupo de pacientes que recibió antidepresivos presentó un número mayor de efectos secundarios. Los ADT pueden causar estreñimiento, resequedad en la boca, somnolencia, ganancia de peso y prolongación del QT; por su parte, los ISRS pueden causar

disfunción sexual, agitación, náuseas, somnolencia y diarrea. Por otro lado, un segundo metaanálisis con 12 ECA reportó que hubo una mejoría significativa en los síntomas globales de SII en los pacientes que recibieron antidepresivos (RR:1,38 [IC 1,08 a 1,77]). Sin embargo, cuando se realizó análisis de subgrupos, solo aquellos que recibieron ADT obtuvieron beneficio, no así los que recibieron ISRS, ni los que recibieron inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina⁽³⁶⁾.

Antiespasmódicos

Los antiespasmódicos ejercen sus efectos al relajar el músculo liso, con lo que alteran el flujo de calcio en las células a través de los canales dependientes de voltaje (mebeverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio) o mediante sus propiedades anticolinérgicas o antimuscarínicas (hioscina, trimebutina). Estos medicamentos producen alivio del dolor abdominal a corto plazo; sin embargo, su beneficio a largo plazo no está tan bien establecido⁽³⁷⁾.

En 2014, el Colegio Americano de Gastroenterología publicó los resultados de su fuerza de tarea para la evaluación de varios tipos de tratamiento en el SII, dentro de los que se encontraban los antiespasmódicos⁽³⁰⁾. Dicho informe reveló que los antiespasmódicos reducen el dolor en los pacientes que los recibieron y que el RR de permanecer con síntomas (dicho de otro modo, no mejoría) en los pacientes con tratamiento es de 0,68 (IC 0,57 a 0,81; NNT:5). Dicho reporte también sugiere que algunos medicamentos parecen tener un beneficio más claro (hioscina, otilonio, pinaverio, cimetropio y dicitolomina).

Pocos estudios han comparado diferentes antiespasmódicos; sin embargo, en uno de ellos se aleatorizaron 117 pacientes a recibir bromuro de otilonio 40 mg cada 8 horas o mebeverina 100 mg cada 8 horas durante 8 semanas. Se midieron los síntomas al inicio y al final del tratamiento, con el fin de evaluar su reducción. En ambos brazos los síntomas mejoraron significativamente con respecto al inicio del estudio; no obstante, cuando se compararon los resultados entre cada grupo de intervención no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de síntomas ni efectos adversos⁽³⁸⁾.

Conclusión

El manejo de los pacientes con SII debe realizarse en forma integral, tratando de entender cuáles son las alteraciones propias de cada individuo, pues como vimos la sintomato-

logía es muy variable y los factores que intervienen en el desarrollo y empeoramiento de los síntomas también lo son. Debemos crear un plan de intervención que trate de solucionar de la forma más ajustada los problemas y síntomas de nuestros pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axton AT, Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1229-39.
2. Choung RS, Locke GR 3rd. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):1-10.
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-721.
4. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology.* 1991;100(4):998-1005.
5. Sayuk GS, Wolf R, Chang L. Comparison of symptoms, healthcare utilization, and treatment in diagnosed and undiagnosed individuals with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):892-99.
6. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):991-1000.
7. Chey WD, Kurlander J, Eswaran Sh. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA.* 2015;313(9):949-58.
8. Alammari N, Stein E. Irritable bowel syndrome: what treatments really work. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):137-52.
9. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2219-41.
10. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:133-46.
11. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):421-31.
12. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(10):701-12.

13. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(4):535-44.
14. Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R, Gundrum JD. Use of broad spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ.* 2012;111(1):17-20.
15. El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(8):861-70.
16. Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(3):258-68.
17. Simren M, Olafur S, Palsson. Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15.
18. Parra R, Molano N, Rojas A, Agmon N, Arango MT, Shenfeld Y, Anaya M. Prevalence of celiac disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124040.
19. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, Chu H, Fried M, Dai N, Fox M. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1516-25.
20. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):110-9.
21. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):256-66.
22. Elsenbruch S, Enck P. Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(8):472-85.
23. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med.* 1999;107(5A):41-50.
24. Kinsinger SW. Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights. *Psychol Res Behav Manag.* 2017;10:231-7.
25. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1367-74.
26. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1508-15.

27. Saad RJ. Peripherally acting therapies for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):163-82.
28. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome, results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):329-41.
29. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32.
30. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(supl. 1):S2-S26.
31. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59(3):325-32.
32. Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8867-85.
33. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007;132(1):397-414.
34. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut.* 2014;63(10):1617-25.
35. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1350-65.
36. Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang T, Jiang L, Lin L. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):1-14.
37. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(supl. 1):S1-S35.
38. Chang FY, Lu CL, Luo JC, Chen TS, Chen MJ, Chang HJ. The evaluation of otilonium bromide treatment in asian patients with irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):402-10.

Escorbuto y pelagra: dos enfermedades aún vigentes

Adriana Patricia Beltrán Dussán

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Las vitaminas comprenden un grupo de nutrientes que realizan funciones esenciales en el metabolismo celular al

actuar como coenzimas de reacciones enzimáticas anabólicas y catabólicas(1). La presente revisión se enfocará en la deficiencia de la vitamina C y de la niacina, es decir, del escorbuto y la pelagra, respectivamente.

Tabla 1. Datos nutricionales de la vitamina C y B3

Tipo de vitamina	Vitamina C o ácido ascórbico (hidrosoluble)	Vitamina B3 o niacina (hidrosoluble)
Fuentes	Frutos cítricos (naranjas, mandarinas, pomelos); frutos rojos (fresas, moras); kiwi; brócoli; papas; tomates; vísceras de origen animal (hígado y riñones).	Las carnes magras, las carnes de ave, el pescado, los cacahuetes y las levaduras. La leche y los huevos contienen cantidades pequeñas de niacina, aunque son fuentes excelentes de triptófano, dándoles un contenido equivalente de niacina.
Absorción	Intestino delgado, particularmente en duodeno.	Estómago e intestino delgado.
Funciones básicas	<ul style="list-style-type: none"> - Cofactor de la enzima propil-lisil hidroxilasa, importante para la biosíntesis del colágeno en distintos tejidos del organismo. - Interviene en la absorción intestinal del hierro, en la síntesis de corticoides, de aldosterona y de carnitina, unión de las queratinas del pelo mediante puentes disulfuro. - Antioxidante. 	<ul style="list-style-type: none"> - Actúa como componente de las coenzimas con nucleótidos piridínicos, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH y NADPH), que son esenciales en todas las células para la producción de energía y el metabolismo. - Participa en los mecanismos de reparación del ADN y en la estabilidad génica.

Tipo de vitamina	Vitamina C o ácido ascórbico Hidrosoluble	Vitamina B3 o niacina Hidrosoluble
Requerimientos diarios	15 a 120 mg/día dependiendo de la edad y el sexo.	2 a 18 mg/día dependiendo de la edad y el sexo.
Deficiencia	Escorbuto.	Pelagra.

Fuente: elaboración propia.

Puntos clave

- El escorbuto siempre debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de la púrpura no palpable o diátesis hemorrágica(2,3).
- Siempre se debe considerar deficiencias de vitaminas en personas con malnutrición o con antecedente de alcoholismo y tabaquismo(3).
- La pelagra es conocida como la enfermedad de las 4 D: dermatitis, demencia, diarrea y defunción(4).
- Ante pacientes con lesiones en áreas fotoexpuestas se debe descartar pelagra(5).

Escorbuto

Generalidades

La historia del escorbuto no se reduce simplemente a los marineros británicos que murieron en el siglo XVIII y al descubrimiento de su prevención con los cítricos por *James Lind*. Por años, su origen fue tan enigmático que incluso se pensó que era una enfermedad infecciosa, llegó a atribuirse a un genio o espíritu sobrenatural y ser motivo de inspiración para escritores y artistas por los cambios en la percepción que provocaba la enfermedad. Solo hasta 1930 con el descubrimiento de la vitamina C el *genio escorbútico* desapareció(6). Considerada una enfermedad de países subdesarrollados, recientemente ha reaparecido en países industrializados como resultado de dietas ricas en carbohidratos, enlatados y sin alimentos fortificados (2,3).

A diferencia de las plantas y de la mayoría de los animales, los seres humanos no pueden sintetizar la vitamina C o ácido ascórbico, por ello, lo absorben de la dieta mediante el transporte activo y la difusión pasiva(7). El escorbuto es una enfermedad producida por la deficiencia de vitamina C, ocurre cuando los niveles plasmáticos son menores de 0,2 mg/dL y, generalmente, se desarrolla del tercer al sexto mes de la ingesta insuficiente(2,3,8).

El papel clave de la vitamina C en humanos es la síntesis de colágeno. El colágeno es un elemento esencial en la piel y los vasos sanguíneos, por ello, el defecto en la síntesis de colágeno es la causa primaria de las manifestaciones clínicas en el escorbuto(3).

En el mundo, la prevalencia de la deficiencia de vitamina C varía desde el 73,9% en el norte de la India y el 7,1% en los Estados Unidos. El escorbuto clínico es raro en el Reino Unido, mientras la deficiencia subclínica es frecuente; un estudio estimó esta deficiencia en el 25% de hombres y 16% de mujeres en una población de bajos ingresos(9,10).

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo se describen: el tabaquismo, la edad avanzada, el vivir solo (particularmente para hombres), el alcoholismo a largo plazo, la hemodiálisis y una dieta restrictiva en frutas y vegetales(3,10).

Otras situaciones en las que la demanda de vitamina C esté incrementada, pueden aumentar la probabilidad de escorbuto: enfermedades inflamatorias sistémicas, intervenciones quirúrgicas, quemaduras, tirotoxicosis, embarazo y quimioterapia. Además, las enfermedades que cursen

con malabsorción o aclorhidria pueden reducir la absorción de ácido ascórbico causando también escorbuto⁽²⁾.

Manifestaciones clínicas

La presentación aguda de escorbuto puede mimetizar una coagulopatía adquirida⁽¹¹⁾, por ello, debe ser tenido en cuenta para el enfoque del paciente que se presenta con hemorragia o púrpura^(2,3).

Los síntomas iniciales consisten en astenia, adinamia, apatía, depresión, hiporexia, fatiga en piernas y disminución de la tolerancia al ejercicio. Las manifestaciones cutáneas se consideran el sello distintivo del escorbuto, pueden presentar palidez, xerodermia, púrpura no palpable, equimosis o hematomas extensos espontáneos, pelos en tirabuzón, hemorragias subungueales múltiples y mala cicatrización de úlceras con cronificación de las mismas^(2,3,12,13).

En la cavidad oral pueden presentarse telangiectasias en la mucosa interdentaria, edema e hipertrofia gingival, gingivorragia, necrosis y pérdida de piezas dentarias^(3,12).

También se ha descrito hemorragia gastrointestinal oculta, los pacientes con escorbuto pueden tener hemorragia submucosa en el estómago, duodeno y el colon^(11,14).

Las manifestaciones musculoesqueléticas incluyen: hemorragias intraarticulares o musculares que pueden causar lumbalgia e impotencia funcional de ambos miembros inferiores, artralgias y edema en la pierna (predominio en fémur y pierna), del mismo modo, aumentan el riesgo de osteoporosis, osteonecrosis y fracturas^(3,12).

A nivel ocular se pueden presentar hemorragias subconjuntivales y, en el fondo de ojo, hemorragias en llama e infiltrados algodanosos, incluso han descrito papiledema y atrofia del nervio óptico^(3,12).

En las manifestaciones cardiorrespiratorias están descritas la disnea secundaria a la anemia y a la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la hipotensión arterial, el síncope, el choque y hasta la muerte súbita cardíaca^(3,12,15).

Se han descrito alteraciones psiquiátricas como ansiedad y depresión. La OMS, las reconoce como la fase temprana o latente del escorbuto, caracterizada por letargia, debilidad e irritabilidad. Además de apatía, retardo psicomotor, cambios en el ánimo o en la conducta. Recientemente, trastornos en la función de los núcleos basales han sido definidos como un estado tardío del escorbuto⁽¹⁶⁾.

En el laboratorio se puede encontrar: leucopenia, anemia, bajos niveles de colesterol y de albúmina. Generalmente, la función hepática, las pruebas de coagulación y el conteo plaquetario son normales^(2,3). En los estudios de imagen se pueden detectar osteólisis, pérdida de espacio articular, osteonecrosis, osteopenia, proliferación perióstica o hemorragia subperióstica⁽²⁾.

Diagnóstico

Se basa principalmente en la presentación clínica, los hábitos dietéticos, los factores de riesgo y la mejoría clínica luego de la terapia con vitamina C. En algunos casos, puede utilizarse el nivel plasmático de vitamina C, si no está disponible, la biopsia de piel es una alternativa válida para el diagnóstico^(2,3).

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar, muchos consideran que un reemplazo con 300 a 1.000 mg al día de vitamina C por un mes cura la mayoría de los signos y síntomas, con resolución completa en tres meses. Se debe evaluar en los pacientes si existe déficit de vitamina B12, ácido fólico, hierro y zinc para hacer la corrección completa del déficit nutricional con complejos multivitamínicos^(2,3,8).

Pronóstico

Si bien varios estudios observacionales han confirmado que el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad están incrementadas en aquellos pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de vitamina C (incluso sin ser clasificados como deficientes), múltiples ensayos clínicos no han podido demostrar el beneficio de la vitamina C en la salud cardiovascular tanto en poblaciones saludables

como en pacientes con enfermedad cardíaca. Se requieren más estudios para aclarar su papel en la enfermedad cardiovascular⁽¹⁷⁾.

Se considera que el diagnóstico y el tratamiento temprano pueden salvar la vida⁽¹³⁾.

Curiosidades

- El escorbuto causó la muerte a *Vitus Bering*, navegante al que debemos los nombres del estrecho y el mar de Bering. Al escorbuto se le llamaba la enfermedad de los piratas y marineros.
- El escorbuto podría ser una enfermedad frecuente en pacientes ancianos admitidos a una sala aguda geriátrica, en un estudio se encontró que el 12% tenían síntomas clínicos de escorbuto y, de ellos, el 94% tenían niveles bajos de vitamina C⁽¹⁸⁾.
- La vitamina C también se ha planteado como terapia adjunta para el manejo del dolor agudo y crónico, disminuyendo así las dosis analgésicas de opioides⁽¹⁹⁾.
- Se ha demostrado que el 40% de los pacientes con choque séptico presentan niveles bajos de vitamina C y, en modelos experimentales, se han tratado pacientes con vitamina C intravenosa atenuando la respuesta proinflamatoria e incrementando la sensibilidad a las catecolaminas. Hay varios estudios en camino para elucidar el beneficio de la vitamina C en los pacientes con sepsis, entre ellos, el estudio VICTAS⁽²⁰⁾.

Pelagra

Generalidades

La pelagra es una enfermedad causada por la deficiencia de niacina o su precursor triptófano. Se le ha llamado mal de la rosa o enfermedad de las 4 D: dermatitis fotosensible, demencia, diarrea y defunción. Generalmente, las manifestaciones cutáneas preceden al resto de la presentación en el 80% de los pacientes y, los tres primeros componentes (tríada) están presentes en el 22% de los

casos, razón por la que es más conocida como la enfermedad de las 3D^(4,21,22).

La pelagra fue descrita por primera vez en 1735 por *Gaspar Casal* en personas que se alimentaban principalmente con maíz en España. El término se deriva de *pelle* y *agra* que significa piel áspera⁽⁴⁾. La enfermedad se consideraba erradicada, pero recientemente ha reemergido en pacientes con anorexia o VIH (virus de inmunodeficiencia humana), también debe sospecharse en pacientes con alcoholismo crónico, en hemodiálisis o diálisis peritoneal, condiciones de malabsorción (ej. enfermedad de Crohn), entre otras⁽²¹⁾.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se caracteriza por períodos de remisión y exacerbación. La piel afectada tiene eritema simétrico en superficies expuestas al sol como en las extremidades; la cara (como patrón en alas de mariposa) y alrededor del cuello (collar de Casal). Las lesiones elementales presentes son eritema, descamación y pigmentación. Inicialmente, aparecen el eritema y el prurito en el dorso de las manos (guantelete pelagroso), luego la piel se vuelve edematosa y surgen vesículas o ampollas que luego erosionan (pelagra húmeda). El engrosamiento y la hiperpigmentación ocurren progresivamente, las fisuras son dolorosas y se desarrollan en palmas y plantas, en el dorso del pie no se afecta el área de la correa de la sandalia (signo de la sandalia)^(4,5,21).

Los síntomas neuropsiquiátricos iniciales son inespecíficos, entre ellos destacan: la cefalea, la falta de concentración, la irritabilidad, la confusión, los trastornos de conducta, la ansiedad, las alucinaciones, la depresión, la ataxia, el insomnio y la amnesia, que pueden evolucionar a encefalitis y mielitis en estadios avanzados, produciendo estupor y coma, entre otras manifestaciones. También se han reportado casos de neuropatía periférica^(4,21).

Entre las manifestaciones gastrointestinales se presentan anorexia (signo clásico de la enfermedad), dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea, esta última, por cambios atróficos e inflamatorios de la mucosa. En la cavidad oral se observan datos de desnutrición como queilitis angular

y glositis^(4,21). La pelagra no tratada provoca falla multiorgánica y muerte⁽²¹⁾.

En el laboratorio puede encontrarse anemia, hipoproteínea, hipokalemia, hipofosfatemia y alteración en las pruebas hepáticas⁽⁴⁾.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la pelagra es clínico y se confirma por una rápida respuesta a la administración de nicotinamida

vía oral. No existe ninguna prueba bioquímica patognomónica de la pelagra, aunque pueden realizarse las concentraciones urinarias de piridona o metilnicotinamida (<0,8 mg), así como niveles bajos de 5-hidroxi-indolacético en orina⁽⁴⁾.

El tratamiento se realiza con nicotinamida 100 mg cada 6 horas y luego de la mejoría clínica de los síntomas principales, puede continuarse con 50 mg cada 8 horas⁽⁴⁾.

Referencias bibliográficas

1. Kennedy D. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
2. Antonelli M, Burzo ML, Pecorini G, Massi G, Landolfi R, Flex A. Scurvy as cause of purpura in the XXI century: a review on this “ancient” disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(13):4355-8.
3. Baradhi KM, Vallabhaneni S, Koya S. Scurvy in 2017 in the USA. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(2):227-8.
4. González Márquez TN, Eugenio González CI, Lammoglia Ordiales L, Toussaint Caire S, Arenas Guzmán R. Pellagra: the four D disease. A case report. *Dermat Cosmet Med Quir*. 2018;16(1):24-7.
5. Piqué-Duran E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle D, Palacios-Llopis S, García-Vázquez O. Pelagra: estudio clínico, histopatológico y epidemiológico de 7 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(1):51-8.
6. Sera-Shriar E. Jonathan Lamb, *Scurvy: the disease of discovery*. Princeton-Oxford: Princeton University Press, 2017. *Br J Hist Sci*. 2017;50(4):732-4.
7. Mahan KL, Escott-Stump S, Raymond JL. *Krause Dietoterapia*. Barcelona: Elsevier; 2013.
8. Jiang AW, Vijayaraghavan M, Mills EG, Prisco AR, Thurn JR. Scurvy, a not-so-ancient disease. *Am J Med*. 2018;131(5):e185-6.
9. Ben-Zvi GT, Tidman MJ. Be vigilant for scurvy in high-risk groups. *Practitioner*. 2012;256(1755):23-5.
10. Callus CA, Vella S, Ferry P. Scurvy is back. *Nutr Metab Insights*. 2018;11:117863881880909.
11. Bien JY, Hegarty R, Chan B. Anemia in scurvy. *J Gen Intern Med*. 2018;33(11):2008-9.

12. Agriello MF, Buonsante ME, Franco C, Abeldaño A, Neglia V, Zylberman M, Pellerano G. Escorbuto: una entidad que aún existe en la medicina moderna. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010;38(2):76-80.
13. Lipner S. A classic case of scurvy. *Lancet.* 2018;392(10145):431.
14. Ohta A, Yoshida S, Imaeda H, Ohgo H, Sujino T, Yamaoka M, et al. Scurvy with gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2013;45(S02):E147-8.
15. Dean T, Kaushik N, Williams S, Zinter MS, Kim P. Cardiac arrest and pulmonary hypertension in scurvy: a case report. *Pulm Circ.* 2018;9(1): 1-4.
16. Brown TM. Neuropsychiatric scurvy. *Psychosomatics.* 2015;56(1):12-20.
17. Moser M, Chun O. Vitamin C and heart health: a review based on findings from epidemiologic studies. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8). pii: E1328.
18. Raynaud-Simon A, Cohen-Bittan J, Gouronnec A, Pautas E, Senet P, Verny M, et al. Scurvy in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(6):407-10.
19. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *J Transl Med.* 2017;15(1):77.
20. Marik PE, Hooper MH. Doctor-your septic patients have scurvy! *Crit Care.* 2018;22(1):23.
21. de Oliveira Alves A, Bortolato T, Bernardes Filho F. Pellagra. *J Emerg Med.* 2018;54(2):238-40.
22. Sanz-Bueno J, Castellanos M, Zarco C, Vanaclocha F. Pelagra: ¿una enfermedad olvidada? *Piel.* 2011;26(10):540-2.

¿Cómo y cuándo insulinar al paciente?

Jonathan Cardona Vélez

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Sebastián Osorio Vásquez

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Miguel Giraldo Serna

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se produce cuando la acción de la insulina es insuficiente para mantener los niveles plasmáticos de glucosa en parámetros normales debido a la pobre función de las células β pancreáticas y disminución de la sensibilidad a la insulina de los tejidos clave a la que está dirigida (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). En el presente capítulo brindaremos al lector, las herramientas suficientes para realizar un enfoque práctico en el proceso de insulinización en un paciente con DM tipo 2.

Insulina

Del latín *insula* (proviene de los islotes pancreáticos, descubiertos en 1869 por *Paul Langerhans*). En 1889, se relacionó el control de la glucemia con el páncreas, después de extraer dicho órgano de un perro sano y la posterior

aparición de glucosuria. En 1916, un *extracto pancreático* logró bajar la glucemia de un perro diabético y, en 1922, se usó por primera vez un extracto de insulina bovina en un paciente humano. En 1978, se produjo por primera vez una insulina sintética con la misma cadena de aminoácidos que la humana.

Los análogos de insulina son producidos por tecnología de ADN recombinante que permiten la sustitución de algunos aminoácidos o la adición de cadenas de ácidos grasos que modifican sus propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Las dosis y concentraciones de los preparados de insulina de uso clínico se expresan en unidades internacionales, y se definen como la cantidad requerida para reducir la concentración de glucosa en sangre a 45 mg/dL (2,5 mM) en un conejo de 2,2 kg en ayuno por 24 horas.

Tabla 1. Tipos de insulina y algunas propiedades farmacocinéticas

Tipo	Preparación	Tiempos		
		Inicio (H)	Pico (H)	Duración efectiva(H)
Acción corta				
	Aspart	<0,25	0,5 a 1,5	3 a 4
	Glulisina			
	Lispro			
	Regular	0,5 a 1	2 a 3	4 a 6
Acción prolongada				
	Detemir	1 a 4	0 ^a	12 a 20
	Glargina ^b			12 a 24
	Degludec			24 a 42
	NPH	1 a 2	6 a 10	10 a 16

a: glargina, degludec y detemir tienen una actividad pico mínima en estado estable.

b: disponible en preparado U-100 (100 unidades por mL) y U-300.

Fuente: adaptado de Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. editores. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 13a. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2017.

Fisiología de la producción de insulina

La secreción de insulina es estimulada por la ingesta de alimentos, la absorción de nutrientes y el aumento de la glucosa plasmática. La estimulación neural para su producción tiene lugar durante la ingestión de las comidas, donde se libera GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido similar al glucagón 1), conocidas como incretinas, las cuales son secretadas de forma proporcional a la carga de nutrientes ingeridos. La secreción de insulina es mucho mayor cuando la misma cantidad de glucosa es administrada por vía oral comparada con la administrada por vía intravenosa (**efecto incretina**).

Por su parte, los niveles plasmáticos de glucosa estimulan la secreción de insulina a partir de las células β del islote

pancreático. El GLUT2 (*GLUCOSE TRANSPORTER 2*), transportador de glucosa en las células β , permite entrada proporcional de glucosa a los niveles sanguíneos independiente de la insulina, aumentando los niveles de ATP (adenosina trifosfato) y de calcio intracelular, lo cual se ve reflejado en la liberación de vesículas con la hormona.

La insulina es sintetizada inicialmente como una cadena sencilla de polipéptido, proinsulina (110 aminoácidos), que es procesada a proinsulina y luego a insulina (dímero de 51 aminoácidos) y péptido C, este último, se secreta en cantidades equimolares con la insulina y, si bien su efecto fisiológico no se conoce, sirve para calcular la producción endógena de insulina.

El receptor de insulina se expresa prácticamente en todas las células de los mamíferos; el hígado, el músculo esquelé-

tico, la grasa, ciertas regiones específicas del cerebro y los islotes pancreáticos, son vitales para la regulación de la glucosa en la sangre. A nivel celular, la insulina estimula el transporte de iones (como el potasio) y sustratos al interior de las células, promueve la translocación de las proteínas entre los compartimentos celulares, regula la acción de enzimas específicas y, controla la transcripción génica y la traducción de mRNA.

El GLUT4 se expresa en tejidos que responden a la insulina tales como el músculo esquelético y el tejido adiposo. Después de la activación de los receptores de insulina, el GLUT4 facilita el transporte de la glucosa desde la circulación hacia el interior de la célula^(1,2).

Objetivos de la terapia

Está dirigida a aliviar los síntomas relacionados con la hiperglucemia (polidipsia, poliuria, pérdida de peso) y a prevenir o reducir la descompensación metabólica aguda y, las complicaciones crónicas de los órganos terminales. La administración subcutánea de insulina mantiene en la circulación periférica una glucemia casi normal, pero difiere de la secreción fisiológica de insulina en dos formas fundamentales: no reproduce el aumento y el descenso rápidos de la insulina endógena en respuesta a los cambios de la glucosa en sangre y llega a la circulación periférica en lugar de liberarse en la circulación portal⁽³⁾.

Proceso de insulinización

Es importante tener en cuenta como primera recomendación, que dadas las características fisiopatológicas de los pacientes con DM tipo 1, ausencia total o casi total de la función de las células β pancreáticas; la terapia con insulina es parte esencial del tratamiento, por lo tanto, siempre deben recibirla. Los métodos que han mostrado mejor respuesta y seguridad, luego de varias décadas de aplicación son los esquemas basal-bolo (administración de una dosis de insulina de larga acción o basal en combinación con múltiples dosis preprandiales de insulina de acción rápida o ultrarrápida) y las bombas de insulina, que escapan al alcance de este capítulo. La dosis de insulina en este tipo de

pacientes se calcula generalmente basados en el peso, con una dosis entre 0,4 y 1,0 UI/kg. La ADA (*American Diabetes Association*, en inglés) recomienda iniciar con dosis de 0,5 UI/kg y titular la dosis según la respuesta; se administra el 50% como insulina basal y el 50% restante se divide en las tres comidas principales con insulinas de acción rápida o ultrarrápida.

Las nuevas guías de la ADA 2019 establecen que, en los pacientes con DM tipo 2 se debe considerar el uso de insulina como estrategia de primera línea en personas recién diagnosticadas con HbA1c >10 o glucemias >300 mg/dL. También sugieren el inicio de insulina cuando el paciente tiene signos y síntomas marcados de hiperglucemia o catabolismo (poliuria, polidipsia, pérdida de peso)⁽⁴⁾.

Otra indicación para el inicio de insulina son aquellos pacientes con DM2 que estando en terapia dual o triple no alcanzan metas de HbA1c (más adelante se describen dichas metas). La dosis inicial recomendada es de 10 UI/día o 0,1 a 0,2 UI/kg como insulina basal, con ajustes de 2 a 4 UI una o dos veces por semana hasta alcanzar las metas de glucemia en ayunas y, en caso de no lograr las metas con un esquema basal de insulina, debe considerarse agregar otro fármaco como un análogo de insulina de acción rápida o un agonista del receptor GLP-1.

La insulina basal es una insulina de acción más prolongada, destinada a cubrir el requerimiento de insulina metabólica basal del cuerpo, en contraste con el bolo o la insulina prandial, que pretende reducir las excursiones glucémicas después de las comidas. Es la preferida para iniciar en pacientes con diabetes tipo 2. Las opciones incluyen: la administración de NPH de acción intermedia o detemir una o dos veces al día y, la administración diaria de glargina (U-100 o U-300) o degludec (U-100 o U-200). Los análogos de acción prolongada (degludec, glargina), tienen menor riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina NPH, pero cuestan más. Sin embargo, en el mundo real, donde los pacientes son tratados con los objetivos convencionales de tratamiento, la iniciación de NPH comparado con detemir o glargina U100, no aumentó la hipoglucemia relacionada. Al comparar las insulinas análogas y las humanas, la diferencia en el costo puede ser grande, mientras que la diferencia

en el riesgo de hipoglucemia es modesta y la diferencia en la eficacia glucémica es mínima(5,6).

Degludec se asocia con un menor riesgo de hipoglucemia grave en comparación con la insulina glargina U-100 cuando se dirige al control glucémico intensivo en pacientes con diabetes tipo 2 de larga evolución con alto riesgo de enfermedad cardiovascular; diferencia de incidencia absoluta del 1,7% en dos años (OR: 0,73 [P= 0,001] para superioridad). Las formulaciones de biosimilares están disponibles para glargina con un perfil de eficacia similar y menor costo. No se ha demostrado que la insulina reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero los datos sugieren que la glargina U-100 y el degludec no aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores.

Si se adiciona un análogo de acción rápida, puede iniciar una vez al día (antes de la comida más copiosa) a una dosis de 4 UI, o 0,1UI/kg o al 10% de la dosis que tenga como basal. Ajustando 1 a 2 UI, una o dos veces por semana hasta alcanzar la meta de glucemias pre y postprandiales. Si el esquema basal con insulina de acción prolongada e insulina de acción rápida con la comida más copiosa no funciona, se puede intentar un esquema basal-bolos. Las dosis de los bolos de insulina de acción rápida pueden ser el 10% de lo que el paciente use de basal para aplicarlo antes de cada comida. Con el fin de evitar episodios de hipoglucemia, la dosis de insulina basal podría disminuirse en un 10 a 20%(5,6).

Las formulaciones de insulina de acción rápida y de acción corta administradas a la hora de la comida, generalmente se utilizan para intensificar la terapia de insulina basal en pacientes que no cumplen con los objetivos glucémicos. Las opciones incluyen: insulina humana regular, varios análogos (aspart, glulisina y lispro), formulaciones (insulina más rápida aspart, lispro U-200), biosimilares (lispro) e insulinas con diferentes vías de administración (inhaladas). Los análogos de insulina de acción rápida tienen un riesgo moderadamente menor de hipoglucemia en comparación con la insulina humana regular, pero a un mayor costo. Varias formulaciones premezcladas de insulinas humanas y análogas están disponibles y, son ampliamente utilizadas en algunas regiones, aunque tienden a mayor riesgo de hipoglucemias en comparación con la insulina basal sola.

Cuando nos referimos al paciente hospitalizado con DM, debemos tener en cuenta las siguientes recomendaciones que nos presentan las guías de la ADA en su versión más reciente:

Se debe realizar medición de HbA1c a todo paciente hospitalizado con glucosa >140 mg/dL (bien sea de una medición en ayunas o aleatoria), con el fin de definir el diagnóstico y el control de las glucemias en los que no tienen seguimiento en los últimos tres meses. La terapia con insulina se debe iniciar en los pacientes con glucosa >180 mg/dL para conseguir metas entre 140 y 180 mg/dL, logrando metas más estrictas entre 110 y 140 mg/dL en los pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias. Como principio general, los pacientes críticamente enfermos deben recibir infusión de insulina regular, mientras que, a los pacientes estables sin condiciones críticas, se les puede administrar esquema basal-bolo o solo insulina basal, dependiendo de sus niveles de glucosa. Para ampliar este punto se recomienda la lectura del capítulo *Control metabólico del paciente hospitalizado*, publicado por la Dra. Keilys Pérez en el curso de actualización de medicina interna de la Universidad de Antioquia edición 2018(7).

¿Cuáles son las metas?

Los pacientes que usan solo insulina basal se podrían monitorizar únicamente con la glucemia en ayunas, sin embargo, hacer mediciones más frecuentes puede mejorar el control de la HbA1c si se integra a un plan de manejo adecuado. La meta de glucemia preprandial usual es entre 80 y 130 mg/dL y de pico postprandial (2h) <180 mg/dL(4).

La medición de HbA1c debe realizarse al momento del diagnóstico, cada tres meses en quienes tuvieron algún cambio en la terapia o que no estén en metas de control glucémico. Si las metas se logran, la medición puede ser cada seis meses. La meta usual será una HbA1c <7%, la cual se recomienda para la mayoría de los adultos, en algunos pacientes se pueden usar metas más estrictas (<6,5%) teniendo en cuenta que cumplan las siguientes características: pueden lograr la meta sin polifarmacia, no presenten hipoglucemias, duración corta de la enfermedad,

ausencia de enfermedad cardiovascular y expectativa de vida larga. Por el contrario, en otros pacientes se puede ser menos estricto con las metas (HbA1c entre 7 y 8%) como en los >65 años, aquellos con historia de hipoglucemias severas, con duración prolongada de la enfermedad, presencia de complicaciones avanzadas o múltiples comorbilidades y, aquellos que tengan corta expectativa de vida^(5,6).

Los pacientes tratados con insulina que tengan episodios de hipoglucemias clínicamente significativas o que no se percaten de la misma, se les debe permitir metas más laxas de glucemia durante algunas semanas, para reducir el riesgo de futuros episodios y aumentar la percepción a la hipoglucemia. Esto es de suma importancia, pues metas muy estrictas se relacionan con altas tasas de hipoglucemias, que llevan al aumento de la mortalidad en estos pacientes.

El automonitro ambulatorio de las glucometrías es un elemento de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes con DM, pues les permite apropiarse de su enfermedad y conocer su estado glucémico, además, brinda al médico tratante una idea general del comportamiento de los niveles de glucosa del paciente, facilitando ajustes en la terapia insulínica. Cabe mencionar los fenómenos del alba y de Somogy están relacionados con episodios de hiperglucemias en las mañanas: el primero se caracteriza por aumento en los niveles de glucosa a partir de las 5:00 a.m. relacionado con la disminución de los niveles de insulina y el aumento de las hormonas contrarreguladoras, se corrige con el aumento de la dosis de insulina basal. El segundo está relacionado con hiperglucemias en ayunas, secundarias a las hipoglucemias en la madrugada, lo que indica el uso de dosis altas de insulina, por lo tanto, su manejo es la disminución de la dosis de insulina basal^(5,6).

Referencias bibliográficas

1. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. editores. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 13a. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2017.
2. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. Clin Chem. 2002;48(12):2270-88.
3. Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. Br J Anaesth. 2000;85(1):69-79.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2018;41(supl. 1):S1-S193.
5. Meece J. Basal insulin intensification in patients with type 2 diabetes: a review. Diabetes Ther. 2018;9(3):877-90.
6. Meah F, Juneja R. Insulin tacticts in type 2 diabetes. Med Clin North Am. 2015;99(1):157-86.
7. Pérez K. Control metabólico del paciente hospitalizado. Documento procedente de XVIII Curso de Actualización en Medicina Interna: Retos clínicos en medicina interna; 2018 abr; Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, p. 248-257.

Mononucleosis infecciosa

María Fernanda Ariza Gómez

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La mononucleosis infecciosa es una entidad clínica caracterizada por la tríada clásica de fiebre, faringitis y linfadenopatía cervical, asociada a linfocitosis. El *virus del Epstein-Barr* (VEB) causa cerca del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa. Tiene incidencia aproximada de 5 casos por cada 1.000 personas (en algunas series hasta 48/1.000), principalmente entre los 15 a 24 años, pero no se ha documentado una predisposición de sexo^(1,2).

Un estudio realizado con 241 estudiantes de la Universidad de Edimburgo (17 a 24 años) evidenció que 101 sujetos (46%) contrajo una infección primaria por VEB durante sus primeros tres años de pregrado, lo que equivale a una tasa de infección anual del 15,2%⁽³⁾.

Virus del Epstein-Barr

El descubrimiento del VEB fue reportado en 1964⁽³⁾. Es un γ -herpesvirus que pertenece a los *Herpesviridae*, una familia de virus de gran tamaño con un genoma de ADN de doble cadena, que existe en el núcleo de las células afectadas como fragmentos de ADN episomal extracromosómico⁽⁴⁾. Infecta persistentemente a más del 90% de la población adulta humana y la mayoría de los individuos infectados portan el EBV de por vida sin síntomas. Se ha reconocido como la primera causa de neoplasias relacionadas con virus ya que puede transformar fácilmente las células B humanas en líneas de células linfoblastoides inmortales en continuo crecimiento. En todo el mundo,

se reportan cada año cerca de 200.000 casos nuevos de cáncer asociado con VEB^(3,4).

Se reconoce como la causa de neoplasias hematológicas como el linfoma Hodgkin, el de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, su edad de adquisición determina tanto la gravedad de la enfermedad como el riesgo subsiguiente de desarrollar neoplasias o patologías autoinmunes^(3,5).

Cuando ocurre en lactantes, se ha asociado con una viremia alta y se ha postulado un mayor riesgo de linfoma de Burkitt y, por otro lado, la adquisición tardía en adultos o adolescentes, se ha asociado con el desarrollo de mononucleosis infecciosa más a menudo que en niños⁽³⁾.

Vías de transmisión

- **Besos:** la más frecuente. La carga viral en saliva alcanza un máximo de 4,8 log 10 copias/mL, que puede persistir hasta dos meses después del inicio de la infección.
- **Vía sexual:** riesgo de transmisión equiparable a los besos.
- **Transfusión de sangre:** riesgo bajo, generalmente de un curso asintomático.
- **Trasplante de aoinjerto:** células hematopoyéticas y órganos sólidos.
- Lactancia materna.

Patogénesis

El tropismo tisular del virus in vivo está restringido principalmente a los linfocitos B (*infección latente*) y las células epiteliales (*infección lítica*). La infección se inicia tras la unión de viriones de EB presentes en altas concentraciones en la saliva de sujetos infectados, a la superficie celular de las células epiteliales, donde inicia su replicación. En los linfocitos B, la glicoproteína EBV gp350/220 desempeña un papel fundamental para la unión del virus con el receptor de superficie celular CD21. La entrada se produce por endocitosis y posterior fusión de las membranas viral y endosomal, mediada por las glicoproteínas EBV gHgL, gB y gp42(6).

Posterior a la replicación, las células B son infectadas en las áreas linfoides de la orofaringe. En estas últimas, se garantiza tanto la diseminación por todo el sistema linfocítico como la persistencia del virus de forma permanente (5,7). La respuesta inmune inicial incluye la actividad de linfocitos T CD8+ citotóxicos y las células asesinas naturales (NK), produciendo el síndrome de mononucleosis infecciosa. Algunos sujetos con inmunodeficiencias primarias cursan con una infección más grave(8).

En la forma crónica o latente, el genoma del VEB permanece sin replicarse en los linfocitos B de memoria. Se ha reportado que en algunos pacientes adultos hay replicación lenta del virus y son excretadores asintomáticos(6).

Manifestaciones clínicas

El período de incubación oscila entre 30 y 50 días(7). Varios estudios prospectivos han determinado que cerca del 75% de los adultos jóvenes desarrollan mononucleosis infecciosa típica tras el primer contacto con el virus, aproximadamente el 15% tiene síntomas atípicos y el 10% es completamente asintomático. La mayoría de los síntomas tienden a resolver en 2 a 4 semanas, aunque aproximadamente el 20% de los pacientes persiste con odinofagia al término de 30 días(1).

Los síntomas típicos incluyen(1,2,7,9):

- **Odinofagia:** en el 98% de los pacientes. Al examen físico se documenta inflamación faríngea en cerca del 85% de los afectados y petequias en paladar hasta en el 50%.
- **Linfadenopatías:** en el 76% de los casos, son prominentes en el triángulo anterior y posterior del cuello. En la amigdalitis bacteriana, las adenomegalias se presentan en la cadena ganglionar anterosuperior, lo cual permite realizar su diferenciación. Pueden persistir hasta por dos semanas.
- **Fiebre.**
- **Fatiga:** Puede ser persistente e incapacitante y su resolución suele ser más lenta con respecto a los otros síntomas.
- **Exantema:** puede presentarse una erupción maculopapular fina, generalmente esta ocurre tras la administración de penicilinas (amoxicilina, ampicilina) e incluso macrólidos o quinolonas.

Otros signos comunes a la exploración física incluyen esplenomegalia (8%), hepatomegalia (7%) e ictericia (6 a 8%)(1). Los ancianos suelen cursar más frecuentemente con ictericia que los adultos jóvenes (26% vs. 8%) y es menos probable que cursen con linfadenopatías o esplenomegalia(2).

En el estudio realizado con estudiantes de la Universidad de Edimburgo previamente citado, se documentó hepatitis subclínica, con elevación de los niveles de aminotransferasa en aproximadamente el 75% de los sujetos, pero solo en el 5% de los casos se desarrolló hepatitis manifiesta con hepatomegalia dolorosa e ictericia(1,3).

Una revisión sistemática de la literatura, donde se incluyeron 4.769 pacientes; de los cuales 2.345 tenían confirmación serológica de infección por VEB, permitió establecer los LR (*likelihood ratio*) de los hallazgos clínicos más frecuentemente documentados, lo que permitió establecer la posibilidad de infección por VEB(10)(**ver tabla 1**).

Tabla 1. Relevancia algunos hallazgos clínicos en mononucleosis infecciosa

Hallazgo clínico	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	LR positivo (IC 95%)	LR negativo (IC 95%)
Petequias en paladar	0,25 a 0,27	0,93 a 0,97	5,3	1
Linfadenopatías cervicales posteriores	0,40 a 0,83	0,84 a 0,89	3,1	0,89
Linfadenopatías inguinales o axilares o ambas	0,08 a 0,51	0,82 a 0,91	3	0,57 a 0,81
Esplenomegalia	0,11 a 0,49	0,71 a 0,99	1,9 a 6,6	0,65 a 0,94
Linfocitos atípicos >10%	0,52 a 0,78	0,71 a 0,98	11	0,37

Fuente: tomado y modificado de Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review. JAMA. 2016;315(14):1502-9.

Varios estudios prospectivos indican que la mayoría de las manifestaciones clínicas se resuelven en aproximadamente un mes después del diagnóstico, pero las adenomegalias y la fatiga pueden resolverse más lentamente(7).

El diagnóstico diferencial de la mononucleosis incluye infecciones por el *virus de inmunodeficiencia humana* (VIH), *herpes virus humano 6* (HHV-6), *citomegalovirus* (CMV) o *Toxoplasma gondii*. La **tabla 2**, resume los hallazgos más importantes de cada uno de ellos (2,7).

Tabla 2. Claves para el diagnóstico diferencial

Patógeno	Grupo etáreo afectado	Clave
<i>Citomegalovirus</i>	Adolescentes y adultos	Anticuerpos heterófilos positivos solo en el 5 a 7%.
VIH	Adolescentes y adultos	Anticuerpos heterófilos positivos solo en el 1%. Lesiones cutáneas, exantema y diarrea.
<i>Streptococcus del grupo A</i>	Niños en edad escolar, adolescentes y adultos	Rash escalatiniforme.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Niños en edad escolar, adolescentes y adultos	Neumonía, bronquitis.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Adolescentes y adultos	Anticuerpos heterófilos positivos en el 3%. Linfadenopatías pequeñas y cervicales anteriores.

Fuente: tomado y modificado de Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2010;362(21):1993-2000.

Complicaciones

En general, las complicaciones graves durante la fase aguda de la infección primaria por VEB son poco frecuentes e incluyen la obstrucción de la vía aérea secundaria a la inflamación orofaríngea (<1%), la faringitis estreptocócica, el compromiso neurológico y hematológico. Este último, se observa entre el 25 y el 50% de los casos, e incluye la anemia hemolítica, la trombocitopenia, la anemia aplásica, la púrpura trombocitopenia trombótica y la coagulación intravascular diseminada(3,7).

Las complicaciones neurológicas son menos frecuentes (1 al 5%), se ha reportado síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, meningoencefalitis o meningitis aséptica, mielitis transversa y neuritis óptica(3,7).

La ruptura esplénica es una complicación rara pero temida, que se presenta en 1 a 2 casos por cada 100 enfermos, siendo el 70% hombres, usualmente <30 años. Las manifestaciones clínicas incluyen el dolor abdominal y la disminución del hematocrito que, generalmente aparece alrededor de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas (2). El dolor abdominal que acompaña la enfermedad aguda podría deberse a linfadenitis mesentérica(3).

Infección crónica

Tras la infección primaria por VEB, puede presentarse una enfermedad crónica multisistémica en un porcentaje no determinado de pacientes. Al parecer hay dos patrones clínicos: el primero y más común es la recuperación completa de la infección primaria, pero con síntomas recurrentes que se desarrollan meses o años después. El segundo patrón es una enfermedad continua de duración indefinida(3).

Diagnóstico

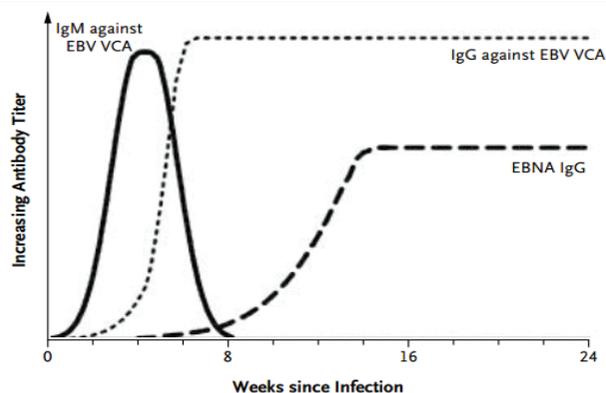
La mononucleosis infecciosa debe sospecharse en pacientes, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, que se presentan con una enfermedad aguda caracterizada por la presencia de odinofagia, adenomegalias, fiebre y fatiga. De los pacientes que acuden por odinofagia, solo el 7% podría relacionarse con infección por VEB(3,10).

Los estudios de laboratorio comúnmente incluyen marcada linfocitosis (>50% leucocitos) y la presencia de linfocitos atípicos. La detección de al menos un 10% de estos últimos en un frotis de sangre periférica, tiene sensibilidad y especificidad cercanas al 75 y 92% respectivamente, para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa(7).

La infección primaria por EBV induce la producción de anticuerpos en su mayoría IgM dirigidos contra antígenos virales denominados heterófilos que reaccionan de forma cruzada con antígenos encontrados en ovejas y glóbulos rojos de caballo(3,7). Dichas pruebas pueden ser negativas hasta en el 25% de los pacientes durante la primera semana de infección y entre el 5 y el 10% durante o después de la segunda semana, además pueden persistir positivas durante un año o más. Tienen sensibilidad y especificidad aproximada del 85 y 94% respectivamente, para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa, pero pueden estar falsamente elevadas en pacientes con infección primaria por VIH tipo 1(7).

El diagnóstico puede confirmarse en la mayoría de los casos teniendo una presentación clínica compatible, presencia de linfocitos atípicos y anticuerpos heterófilos positivos. Un diagnóstico definitivo de infección por VEB puede realizarse mediante medición de anticuerpos IgM e IgG específicos contra antígenos de la cápside viral (no detectados en infección crónica) y las proteínas del antígeno nuclear del VEB (EBNA). Los anticuerpos IgG contra el antígeno nuclear del VEB generalmente no son detectables hasta varias semanas después de finalizada la infección primaria (7,9) **(ver figura 1)**.

Figura 1. Niveles de anticuerpos específicos para el VEB para la fase de infección y convalecencia



ACV: antígeno de cápsida viral, EBNA: antígeno viral de Epstein-Barr.

Fuente: tomado de Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2010;362(21):1993-2000.

Manejo

Actualmente no hay un tratamiento específico aceptado para la mononucleosis infecciosa. Dado que es una enfermedad viral en la mayoría de los casos, puede tratarse con medidas generales como reposo, hidratación, analgesia y antipiréticos(1).

Antivirales: si bien es claro que los antivirales como aciclovir y el valaciclovir tienen un efecto *in vivo*, las revisiones sistemáticas hasta la fecha no han demostrado un beneficio clínico(1). Una revisión sistemática de la literatu-

ra publicada por *Cochrane* en 2016 incluyó siete estudios aleatorizados controlados, reuniendo un total de 333 sujetos con diagnóstico clínico y serológico de mononucleosis infecciosa, quienes recibieron manejo con aciclovir, valmaciclovir o valaciclovir. En un seguimiento entre 20 días y seis meses, hubo reducción de los síntomas en general a los cinco días con respecto a los controles y, de 9 días para las linfadenopatías. Por lo anterior, se concluyó que la efectividad es incierta y es importante considerar el riesgo-beneficio de la intervención(11).

En sujetos inmunosuprimidos o con complicaciones se ha empleado ganciclovir y valganciclovir, sin embargo, la evidencia es débil en cuanto a una respuesta clínica efectiva(8).

Corticoides: a menudo se prescriben corticoides para tratar complicaciones inflamatorias como la obstrucción de las vías respiratorias o fenómenos autoinmunes como la anemia y la trombocitopenia, pero esta conducta es controvertida y puede limitar la depuración de la carga viral por el sistema inmune(8).

Una revisión de *Cochrane* en 2015 incluyó siete ensayos clínicos, muy heterogéneos entre sí para brindar recomendaciones sólidas (362 pacientes en total). Se evidenció en dos de ellos, beneficio con el uso de corticoides sobre placebo para reducir la odinofagia dentro de las primeras 12 horas de la enfermedad, pero el efecto no se prolongó posterior a eso. Por lo anterior, no hay una recomendación que justifique los eventos adversos para su uso(12).

Referencias bibliográficas

1. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. BMJ. 2015;350:h1825.
2. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. Am Fam Physician. 2015;91(6):372-6.
3. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. J Clin Virol. 2018;102:84-92.
4. Morales-Sanchez A, Fuentes-Panana EM. The immunomodulatory capacity of an Epstein-Barr virus abortive lytic cycle: potential contribution to viral tumorigenesis. Cancers (Basel). 2018;10(4). pii: E98.

5. Munz C. Epstein-Barr Virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Front Immunol.* 2017;8:1658.
6. Tugizov SM, Herrera R, Palefsky JM. Epstein-Barr virus transcytosis through polarized oral epithelial cells. *J Virol.* 2013;87(14):8179-94.
7. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1993-2000.
8. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):211-40.
9. Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2016;315(14):1502-9.
10. Welch JL, Holland D. What elements suggest infectious mononucleosis? *Ann Emerg Med.* 2018;71(4):521-2.
11. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD011487.
12. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, Aboujaib MF, AlKheder MA, Al Hammad MF. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):CD004402.



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Ayudas Diagnósticas



Monitoreo ambulatorio de la presión arterial: una herramienta subutilizada con gran impacto clínico

Fernando López Urbano

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una afección que conlleva a alta tasa de morbilidad, desenlaces cardiovasculares adversos y eventos fatales⁽¹⁾. Existen herramientas subutilizadas por los clínicos para su diagnóstico y seguimiento, por ello, realizar un correcto uso de estas podría impactar positivamente en la salud de nuestros pacientes, disminuir ampliamente la morbilidad y las cargas a los sistemas de salud generadas por las complicaciones devastadoras asociadas a la HTA⁽²⁾. El objetivo de esta revisión es proporcionar al clínico información actualizada sobre una herramienta de gran valor para el diagnóstico; el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA).

La incidencia de HTA viene en ascenso a nivel mundial, especialmente en países de medianos y bajos ingresos, con proporciones tan altas como 1 de cada 3 adultos son hipertensos y, en poblaciones de riesgo, alcanzando una prevalencia del 70%. No obstante, estos valores son inversamente proporcionales al diagnóstico, el seguimiento y el control de estos pacientes que es muy bajo. Para el 2025 se estima que el 75% de la población hipertensa vivirá en países de medianos y de bajos ingresos. Por lo tanto, la OMS se ha trazado para el año 2025 reducir las tasas de hipertensión en un 25%⁽²⁾. Por lo que es de gran importancia la implementación de herramientas que tengan un mayor rendimiento diagnóstico y permitan el seguimiento más acertado de esta condición.

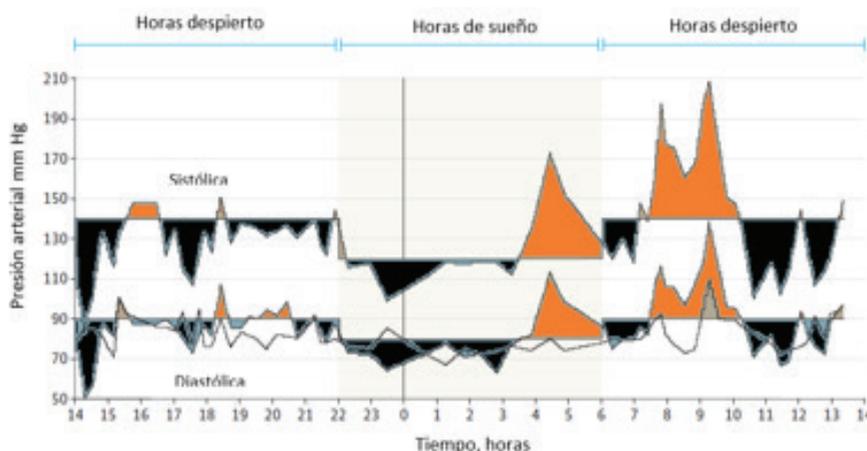
Actualmente, el diagnóstico se basa en mediciones intermitentes y en ocasiones aisladas durante el encuentro con un clínico, sin embargo, es ampliamente conocido la variabilidad de las cifras tensionales durante el día y la noche, lo que hace que esta forma de diagnóstico tenga cabida a errores⁽⁴⁾. La guía europea del 2018 para el diagnóstico y el manejo de la presión arterial en adultos tiene una nueva recomendación acerca de la validez del diagnóstico por medio de las presiones fuera del consultorio, basadas en el MAPA, ya sea por automonitoreo en casa o medida por dispositivos de monitoreo ambulatorio, siempre y cuando sea posible por recursos logísticos y económicos⁽¹⁾. De una manera similar, las guías británicas NICE para el diagnóstico y el manejo de la hipertensión arterial recomiendan ofrecer MAPA para confirmar el diagnóstico de los pacientes con cifras >140/90 mmHg en una medición aislada de la presión arterial en consultorio⁽⁵⁾, esto último, basado en estudios de costo efectividad en un país desarrollado. Es importante recalcar que el MAPA es útil no solo para el diagnóstico, sino también para la detección de hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada, además para monitorizar el control logrado con el tratamiento de la presión arterial⁽¹⁾.

El siguiente es un ejemplo de una paciente con presiones durante el consultorio normales, pero con frecuencia en auto monitoreo encontraba cifras tan altas como 200/100 mmHg, por lo que se solicitó MAPA:

Ayudas diagnósticas

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial

Figura 1. Ejemplo de monitoreo ambulatorio de la presión arterial



¿Qué presenta la paciente?
(respuesta en la sección de hipertensión enmascarada).

Fuente: modificado de Polonsky TS, Bakris GL. Ambulatory blood pressure monitoring. JAMA. 2018;320(17):1807-8.

Utilidad clínica del MAPA

El MAPA se realiza mediante dispositivos de monitoreo intermitente de 24 horas de la presión arterial, con mediciones útiles durante el transcurso del día cada 15 a 30 minutos y cada hora durante la noche, dando información de la presión arterial durante diversas situaciones y condiciones de la cotidianidad del paciente, comportamiento diurno y nocturno, durante la actividad física diaria,

reposo, encuentro con el personal de salud, situaciones estresantes, periodo de sueño, el despertar, entre otras. Para una correcta lectura del MAPA, se requiere que por lo menos el 70% de las mediciones de la presión arterial (PA) durante 24 horas sean técnicamente aceptables⁽⁷⁾. Múltiples estudios han encontrado que los valores de la presión arterial se correlacionan con las presiones tomadas en consultorio y los métodos de monitoreo ambulatorio⁽¹⁾, estos son:

Tabla 1. Correlación de la presión arterial entre los diferentes monitoreos

Clínica (mmHg)	Auto monitoreo	MAPA diurno	MAPA nocturno	MAPA 24 horas
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

Fuente: modificado de Whelton PK, et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324

Ya que el monitoreo ambulatorio de la presión arterial tiene la característica que las presiones obtenidas por este método son cifras inferiores a los encontrados en

el consultorio^(1,2,7), el diagnóstico de hipertensión arterial en MAPA se debe basar en los siguientes valores de PA encontrados durante el monitoreo:

Tabla 2. Definición de hipertensión según MAPA

Hipertensión en MAPA	Sistólica media	Diastólica media
Hipertensión diurna	Diurna >135 mmHg	Diurna >85 mmHg
Hipertensión nocturna	Nocturna >120 mmHg	Nocturna >70 mmHg
Hipertensión a las 24 horas	Media total >130 mmHg	Media total >80 mmHg

Fuente: modificado de William B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.

El MAPA no solo es útil para el diagnóstico, también lo es para seguir la respuesta al tratamiento de la HTA, por ende, es una herramienta de gran ayuda para la modificación de la terapia cuando es necesario⁽⁷⁾.

Fenotipos clínicos de HTA

Al correlacionar los resultados del MAPA con las mediciones por un clínico se pueden definir en cuatro fenotipos clínicos.

Figura 2. Fenotipos de la presión arterial entre el MAPA y la medición clínica

		Medición de la PA en la clínica	
		Normal	Elevada
Medición de la PA en el MAPA	Normal	Normotensión sostenida	Hipertensión de bata blanca
	Elevada	Hipertensión enmascarada	Hipertensión sostenida

Fuente: modificado de Abdalla M. Ambulatory blood pressure monitoring: a complimentary strategy for hypertension diagnosis and management in low and middle-income countries. Cardiol Clin. 2017;35(1):117-24.

Ayudas diagnósticas

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial

Hipertensión de bata blanca: se define como la presencia de presiones alteradas durante la medición clínica en el consultorio, pero presiones arteriales normales durante la evaluación con MAPA.

La hipertensión de bata blanca se considera significativa cuando hay una diferencia en relación a la medición en el consultorio con la medición ambulatoria $>20/10$ mmHg en las presiones sistólicas y diastólicas, respectivamente (1,2,7).

Hipertensión enmascarada: se presenta en los casos en que los pacientes tienen presiones arteriales normales durante la medición en el consultorio, pero se encuentran elevadas durante el MAPA.

La clasificación por estos fenotipos ha cobrado importancia durante los últimos años, recientemente se les ha reconocido como entidades con aumento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad. En el año 2018, J.R. Banegas y colaboradores publicaron en *The New England Journal of Medicine* un estudio observacional que incluyó 3.808 pacientes, encontrando que la hipertensión de bata blanca no es benigna, e incluso se relaciona con aumento en la mortalidad (HR:1,79 [IC 1,38 a 2,32]), así mismo, encontraron que la hipertensión enmascarada conlleva el mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR:2,83 [IC 2,12 a 3,79]), incluso más alto que la hipertensión sostenida (HR:1,80 [IC 1,41 a 2,31]) (3). Muchos estudios han demostrado que la hipertensión enmascarada está asociada con daño de órgano blanco subclínico, incidencia

de hipertensión, accidentes cerebrovasculares y aumento del riesgo cardiovascular, así como de mortalidad (9). Estos fenotipos de hipertensión (enmascarada y de bata blanca) también pueden ser identificados en pacientes con terapia antihipertensiva, siendo importante denotar que los pacientes con hipertensión enmascarada se denominan como hipertensión enmascarada no controlada (2).

Respuesta al caso: hipertensión enmascarada no controlada.

MAPA como herramienta única para el monitoreo nocturno de la PA

Aparte de los cuatro fenotipos mencionados, también se pueden encontrar otros patrones diurnos y medidas como el *dipping* nocturno, variabilidad, oleada matutina, hipertensión ortostática, entre otras (2).

Durante el sueño, la presión arterial disminuye en comparación con el estado de vigilia, lo que se conoce en la literatura anglosajona como dips y que se ha acuñado en el lenguaje médico de una manera amplia. Normalmente la presión debe disminuir con relación a la diurna entre el 10 y el 19%, descensos $<10\%$ son considerados inadecuados, aunque es un límite propuesto de manera arbitraria, se acepta como valor de referencia. Según esto, se puede clasificar en *dipping* y *no dipping*, así mismo, en cuatro patrones *dipping* (7):

Tabla 3. Patrones de *dipping*

Tipo de <i>dipping</i>	Cambio en la presión diurna y nocturna	Radio presiones noche/día
Normal	Descenso $>10\%$ de la presión arterial diurna, pero $<20\%$	$<0,9$ y $>0,8$
Extremo	Descenso de la presión arterial nocturna $>20\%$	$<0,8$

Tipo de <i>dipping</i>	Cambio en la presión diurna y nocturna	Radio presiones noche/día
Reducido	Descenso entre el 1 y el 10% del día a la noche	<1 y >0,9
Reverso	Incremento de la presión arterial durante el sueño	>1

Fuente: elaboración propia.

Lo anterior, solo es posible diagnosticarlo basado en la medida de las presiones sistólicas durante la noche obtenidas por un MAPA y, no será posible hacerlo ni en un monitoreo clínico ni en el auto monitoreo de la presión arterial, convirtiéndose en una característica única del MAPA. Los pacientes clasificados como *dipping* reverso y no *dipping*, se asocian con aumento de daño de órgano blanco, así como aumento en el riesgo de la mortalidad, comparados con un patrón normal, en el metaanálisis del ABC-H que incluyó 17.312 pacientes se encontró que un patrón no *dipping* se asociaba con 27% mayor riesgo de eventos cardiovasculares(10). Las oleadas matutinas definidas como el aumento de la presión arterial en horas de la mañana por Kario et al., como oleada de la presión arterial matutina (OPAM) durante el sueño, dos formas de definirla:

1. La diferencia entre la presión arterial sistólica media (PAS) durante dos horas después del despertar y el promedio de tres valores de la presión arterial (PA) nocturna más baja.
2. La pre-despertar OPAM, que es la diferencia entre las PAS media durante 2 horas después del despertar y la PAS media durante las 2 horas anteriores al despertar.

Estas definiciones clínicas y la oleada de presión arterial matutina también han demostrado aumento de riesgo de eventos cardiovasculares consistentemente(7,10,12).

Para aquellos pacientes con patrón no *dipping* se han propuesto mecanismos fisiopatológicos y causas reconocidas a través de estos como: el aumento del tono simpático, la arterosclerosis, los trastornos del sueño, la hipotensión

ortostática, la enfermedad renal crónica, la edad avanzada, la neuropatía diabética, los pacientes sensibles al consumo de sal y la disautonomía, entre otras(1,2,7). Por lo que las estrategias de tratamiento van encaminadas en iniciar antihipertensivo en la noche y tratar los trastornos del sueño. Sin embargo, no existen ensayos clínicos controlados que demuestren que restablecer el patrón normal del *dipping* mejore los desenlaces clínicos.

MAPA en Colombia

En países de pocos recursos como el nuestro, en el sistema de salud, las medidas de tamización para la hipertensión arterial con MAPA no se han establecido y, se desconoce si realizarlo de manera amplia puede ser costo efectivo, como sí lo ha sido en los países de altos recursos, donde incluso las aseguradoras lo financian para prevenir tempranamente los eventos cardiovasculares y detectar de manera clara y temprana el diagnóstico de hipertensión para iniciar las intervenciones. Una oportunidad para demostrar la utilidad y los beneficios del MAPA podrían ser: los programas de prevención y promoción, los programas de control de enfermedades crónicas, en aquellos pacientes con mediciones elevadas de la presión arterial en consultorio y de alto riesgo cardiovascular (en los que se puede incluir los pacientes con VIH); se diagnostiquen y se intervengan tempranamente, inclusive a partir de patrones subclínicos que presentan mayor riesgo como los no *dipping*(2,4).

A pesar de su utilidad, el MAPA es una herramienta subutilizada, en algunos estudios, su uso en países de bajos y medianos ingresos solo alcanza el 36%(2), esto está en

Ayudas diagnósticas

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial

relación con el acceso a los sistemas de salud, la escases de los recursos y el menor reconocimiento por parte de los médicos de esta herramienta de gran impacto clínico. En algunos estudios, el MAPA es costo efectivo para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento de la HTA comparados con el automonitoreo en casa y la medición en consultorio(5).

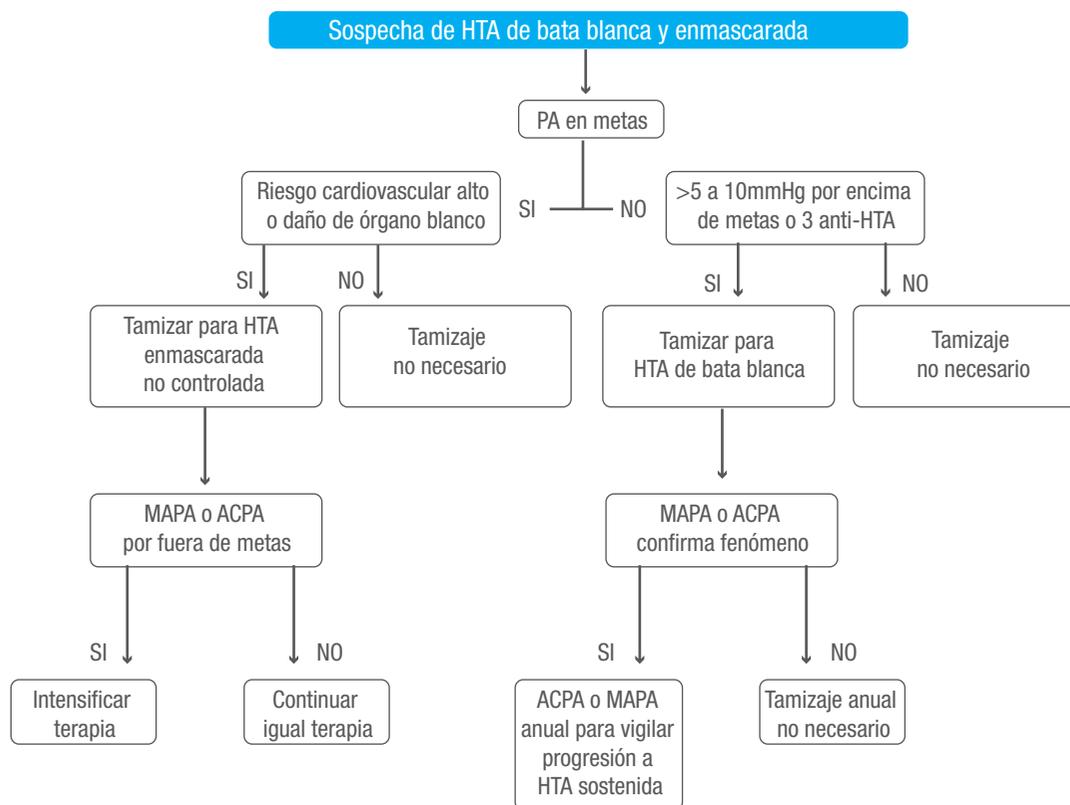
El valor de la presión arterial en consulta tiene correlación con el MAPA para el diagnóstico como se mencionó anteriormente, aunque esta situación cambia en aquellos pacientes que requieren un seguimiento para el ajuste de una terapia antihipertensiva. Es importante resaltar que el MAPA es una herramienta que en los estudios observacionales consistentemente se ha relacionado con mejores desenlaces clínicos que las medidas en consultorio(8). Información de nuestro medio fue suministrada por Patiño y colaboradores en un estudio publicado en 2013 en la *Revista Colombiana de Cardiología*, que incluyó pacientes hipertensos de reciente diagnóstico en los que se realizaron 239 MAPA en 149 individuos y se demostró que existe correlación congruente entre la medición de la presión arterial clínica y por MAPA, mientras que la sensibilidad y especificidad de una sola medición en consultorio con respecto al MAPA fue insuficiente para verificar el control de la presión arterial, con apenas el 43,7% de sensibilidad y el 72,4% de especificidad en comparación con el MAPA (8). Esto va estrechamente relacionado con lo que encontró el estudio realizado por Powers y colaboradores que demostró que la toma seriada en consultorio podría ne-

cesitar incluso 5 a 6 visitas al personal clínico para poder ser fiable el ajuste de la terapia antihipertensiva(11). Por lo anterior, en nuestro medio podría incluso ser más costo efectivo un seguimiento de la terapia de los pacientes hipertensos con un MAPA en comparación con múltiples consultas para el ajuste de la terapia antihipertensiva. Por ahora no hay estudios de costo efectividad y es recomendación de expertos que el automonitoreo pueda ser una herramienta fiable y útil, similar a las ventajas que ofrece un MAPA con dispositivos.

Indicaciones

Se indica la realización de un MAPA cuando el clínico sospecha que las presiones en consultorio no reflejan los niveles de presión arterial ambulatoria(1,7). Útil particularmente en casos como la hipertensión enmascarada, que se sospecha en aquellos pacientes con cifras tensionales normales en consultorio, pero con hallazgos de órgano blanco sin causa aparente como la hipertrofia ventricular izquierda, la presencia de microalbuminuria, los eventos cerebrovasculares previos con factores de riesgo controlados, entre otros(1,4,7). De esta misma manera, la hipertensión de bata blanca puede ser sospechada en aquellos pacientes con presiones entre 140/90 a 169/99 mmHg, en no fumadores con antecedentes de trastornos de ansiedad y debe ser confirmada con un MAPA(2). En la **figura 3**, se propone un algoritmo para el correcto uso del MAPA o automonitoreo en casa de la presión arterial (ACPA).

Figura 3. Indicaciones para MAPA



HTA: hipertensión arterial, PA: presión arterial, MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial, ACPA: automonitoreo en casa de la presión arterial.

Fuente: elaboración propia.

Interpretación

Para la lectura del MAPA debemos tener en cuenta los aspectos técnicos de la prueba para definir si este es interpretable, o de lo contrario, realizar nuevamente el estudio(7). Los aspectos por evaluar son:

- Monitoreo de 24 horas grabadas con al menos el 70% de las mediciones esperadas.
- Por lo menos, 20 registros válidos en el tiempo en que la persona se encuentra despierta y siete válidas en el periodo de sueño.
- Por hora tener al menos dos mediciones válidas

durante el día y una válida durante la noche, si es con fines de investigación.

Es importante recalcar que el periodo de sueño es más fiable si es reportado por los diarios de los pacientes, pero normalmente se utiliza un corte según el fabricante del equipo que, casi siempre es un periodo de sueño entre 1 y 6 horas, sin un periodo de siesta durante el día, esto es crucial para la interpretación y que no se generen errores de interpretación en la variabilidad de la presión arterial durante la noche y evitar diagnósticos incorrectos en los patrones de *dipping*(7).

El estudio de MAPA se debe repetir para confirmar el control de la PA en los pacientes de alto riesgo(7). El automo-

nitoreo de la PA en casa en pacientes seleccionados y con buena técnica, puede dar información tan fidedigna como el MAPA durante el día. Los pacientes con hipertensión de bata blanca se pueden beneficiar de repetir el MAPA cada 1 a 2 años para la tamización de hipertensión arterial sostenida, ya que hasta el 40% de estos pacientes a los 10 años son hipertensos de manera sostenida⁽⁶⁾.

Ventajas y desventajas del MAPA

La ventaja del MAPA sobre las otras alternativas radica en que este toma las presiones incluso fuera de casa, durante el sueño, no son operador dependiente y son más útiles en aquellos pacientes que tienen ansiedad con el uso del tensiómetro^(1,2,4,7). El automonitoreo en casa tiene como ventaja que puede ser en varios días en comparación con el MAPA, es igual de valioso cuando hay una adecuada técnica, pero no se puede realizar durante el periodo de sueño⁽²⁾. La desventaja más grande del MAPA es su incomodidad, puede despertar a los pacientes durante la noche y requiere de equipos biomédicos, personal entrenado, uso de programas analíticos para el procesamiento de sus datos y arrojar resultados confiables para la interpretación del clínico, lo que puede encarecer los costos de este examen para sistemas de salud de escasos recursos como el nuestro.

Perspectivas futuras

La variabilidad de la presión arterial es un parámetro altamente dinámico y que puede tener un comportamiento variable a corto, mediano y largo plazo. Hasta ahora, es más fácil de reconocer el patrón de variabilidad a corto plazo por las herramientas usadas en la actualidad (MAPA y automonitoreo ambulatorio). Hasta ahora no hay evidencia firme que demuestre que la variabilidad de la presión arterial ten-

ga alguna significancia clínica, por lo que este concepto no es aplicable en la práctica clínica diaria y es más tarea de investigación para definir si se correlaciona con desenlaces cardiovasculares.

Conclusiones

- La hipertensión arterial es una condición que conlleva a graves desenlaces cardiovasculares y alta morbi-mortalidad, por lo que el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento deben ser lo más óptimo posible.
- Existen múltiples fenotipos de hipertensión arterial de difícil diagnóstico e incluso imposibles de diagnosticar solo con las tomas en consultorio, por lo que el MAPA es una herramienta fiable y, en ocasiones, la única opción para el diagnóstico de ciertos fenotipos.
- La hipertensión de bata blanca, la hipertensión enmascarada, las oleadas matutinas y los patrones *dips* son de gran importancia clínica, en algunos de estos casos, son de mayor relevancia que la hipertensión sostenida.
- El MAPA es útil para el seguimiento de los pacientes hipertensos en tratamiento y, es más preciso para el ajuste de la terapia antihipertensiva que las medidas en consultorio.
- Se requieren estudios prospectivos en Colombia que dilucidan la costo efectividad del MAPA y determinen si es viable que esta herramienta sea de uso generalizado por los clínicos.
- Es de gran importancia investigar qué implicación clínica puedan tener los patrones *dips* y la variabilidad de la presión arterial durante el día, ya que pueden estar en relación con desenlaces cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

1. William B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
2. Abdalla M. Ambulatory blood pressure monitoring: a complimentary strategy for hypertension diagnosis and management in low and middle-income countries. *Cardiol Clin*. 2017;35(1):117-24.
3. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20.
4. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2368-74.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management clinical guideline [internet]. 2011 [citado 2018 dic. 5]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
6. Polonsky TS, Bakris GL. Ambulatory blood pressure monitoring. *JAMA*. 2018;320(17):1807-8.
7. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
8. Patiño S, Toro JM, Jaramillo C, García H, Giraldo M. Correlación entre la medición en consultorio y la monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(4):190-7.
9. Anstey DE, Munter P, Bello NA, Pugliese DN, Yano Y, Kronish IM, et al. Diagnosing masked hypertension using ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, or both? *Hypertension*. 2018;72(5):1200-7.
10. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700.
11. Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, Woolson RF, Bosworth HB, Oddone EZ. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? *Ann Intern Med*. 2011;154(12):781-8.
12. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-6.
13. Whelton PK, et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.

Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico

Edison Muñoz Ortiz

Internista, especialista en cardiología clínica
Líder en Clínica de Embarazo y Enfermedad Cardíaca
Hospital San Vicente Fundación, Docente del Departamento
de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El electrocardiograma (EKG) es un estudio simple que tiene más de un siglo, sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos y el desarrollo de nuevos dispositivos, continúa siendo fundamental en la práctica clínica^(1,2).

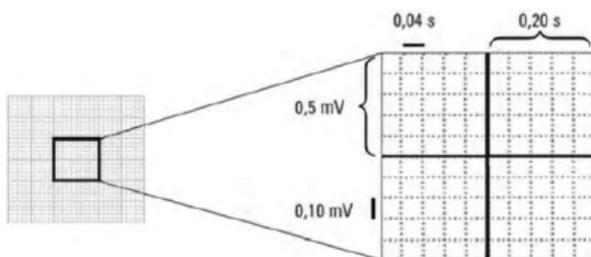
No obstante, a pesar de ser un estudio ampliamente disponible y de bajo costo, existe mucha información y pequeños detalles en la interpretación, que generan incluso temor al enfrentarse con el trazado electrocardiográfico del paciente, lo que lleva desafortunadamente en muchos casos, a errores diagnósticos que incluso pueden llegar a comprometer la vida de la persona evaluada. Con este artículo, se pretende brindar al lector algunos aspectos claves a la hora de interpretar un EKG, pero es claro que no es posible hacer una revisión amplia de los temas y, por ello, se motiva al lector a que, de forma juiciosa y responsable con sus pacientes, busque ampliar el estudio de los temas que considere necesarios en las referencias mencionadas.

Aspectos técnicos: el paso fundamental olvidado

¿Se subiría en un avión donde el piloto no realizó las listas de chequeo para definir si el avión estaba en condiciones de volar? Seguramente contestaría que no, y aunque nunca lo vemos, existen suficientes regulaciones que hacen que los pilotos no cometan un error tan básico y grave. Pues algo similar es leer un EKG sin verificar primero la estandarización y la calidad del trazado, pues una calibración no habitual generará la necesidad de una lectura completamente distinta.

Se debe recordar que la estandarización habitual con la cual están descritas las alteraciones del EKG en las diferentes patologías, corresponde a un voltaje de 10 mm igual a 1 mV y una velocidad de 25 mm/s, que corresponde a que cada milímetro del trazado sea igual a 40 ms o 0,04 s⁽³⁾ (**ver figura 1**). Sin embargo, en algunas ocasiones como el caso de pacientes con hipertrofia ventricular, tomar el EKG en una estandarización habitual, puede llevar a dificultades en la interpretación por interposición de los trazados. En ese caso, se recomienda tomar un EKG con la estandarización habitual y otro con un voltaje diferente que permita visualizar mejor las ondas, pero teniendo en cuenta las diferencias del voltaje al momento de la interpretación.

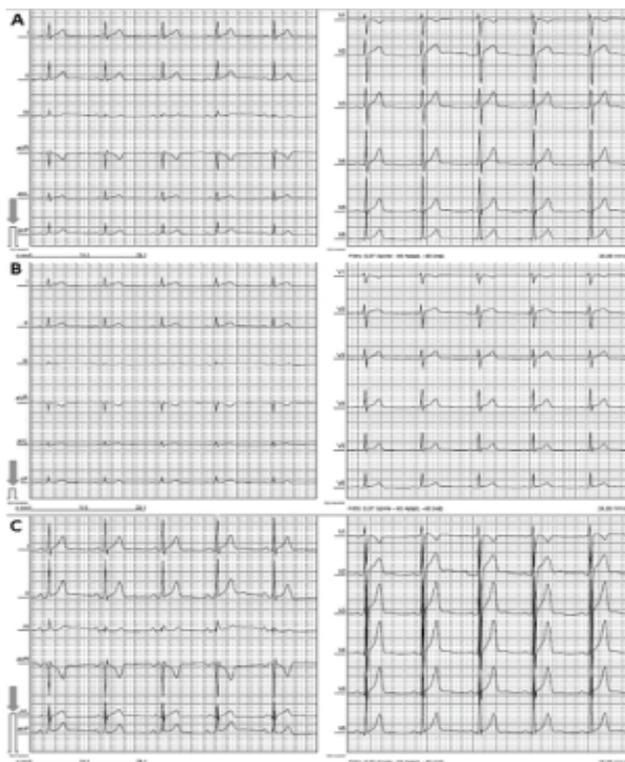
Figura 1. Estandarización habitual del EKG



Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Aparatos y técnicas de registro. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 65-74.

Se insiste en la necesidad de verificar la estandarización y la búsqueda de artefactos como parte rutinaria de la lectura del EKG para poder detectar si una alteración encontrada es real(3,4,5), pues si la estandarización no es correcta se podrían determinar anomalías donde no las hay (**ver figuras 2 y 3**) o, por el contrario, se podrían pasar alteraciones graves (**ver figura 4**). En la **figura 3** específicamente se puede ver el trazo electrocardiográfico en un paciente con enfermedad de Parkinson con apariencia de flutter atrial, pero al revisar una derivada alterna (V4), tomada al mismo tiempo, se ve ritmo sinusal.

Figura 2. EKG visto con tres estandarizaciones diferentes (flechas) lo que lleva a cambios morfológicos de las ondas



- A. estandarización habitual 10 mm/mV.
- B. estandarización 5 mm/mV.
- C. estandarización 20 mm/mV.

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Aparatos y técnicas de registro. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 65-74.

Figura 3. Artefactos por movimiento

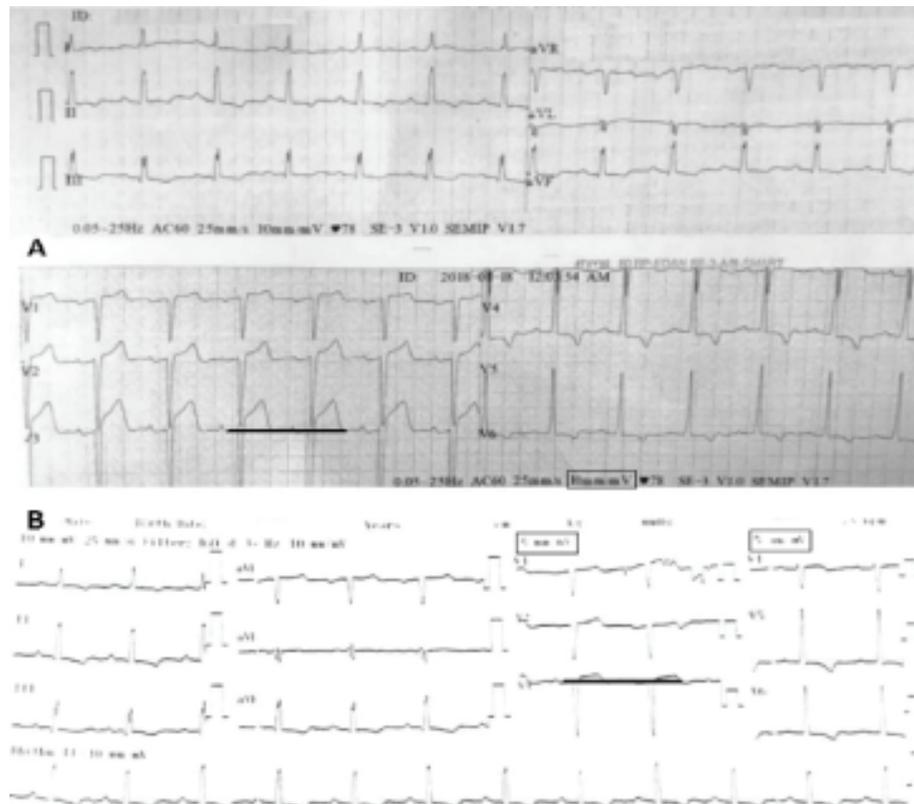


Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Aparatos y técnicas de registro. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 65-74.

Ayudas diagnósticas

Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico

Figura 4. EKG de un IAM con elevación del ST con cambios en el voltaje

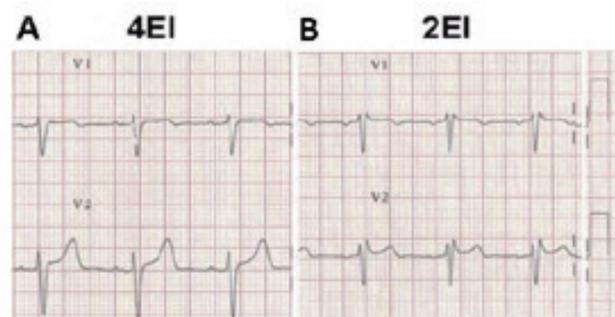


A. EKG de un paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAM-ST) en cara anterior (línea en V4 donde está la máxima elevación del ST).
B. La elevación del ST no se define porque el voltaje está a la mitad de la estandarización normal (5 mm/mV en vez de 10 mm/mV).

Fuente: banco de imágenes personales del autor.

Adicionalmente, se debe insistir en la colocación adecuada de los electrodos, pues podemos obtener alteraciones en las ondas que correspondan a errores en la toma correcta del EKG y que pueden llevar a interpretaciones erróneas que generen tratamientos o la realización de costosos estudios innecesarios (ver figuras 5 y 6).

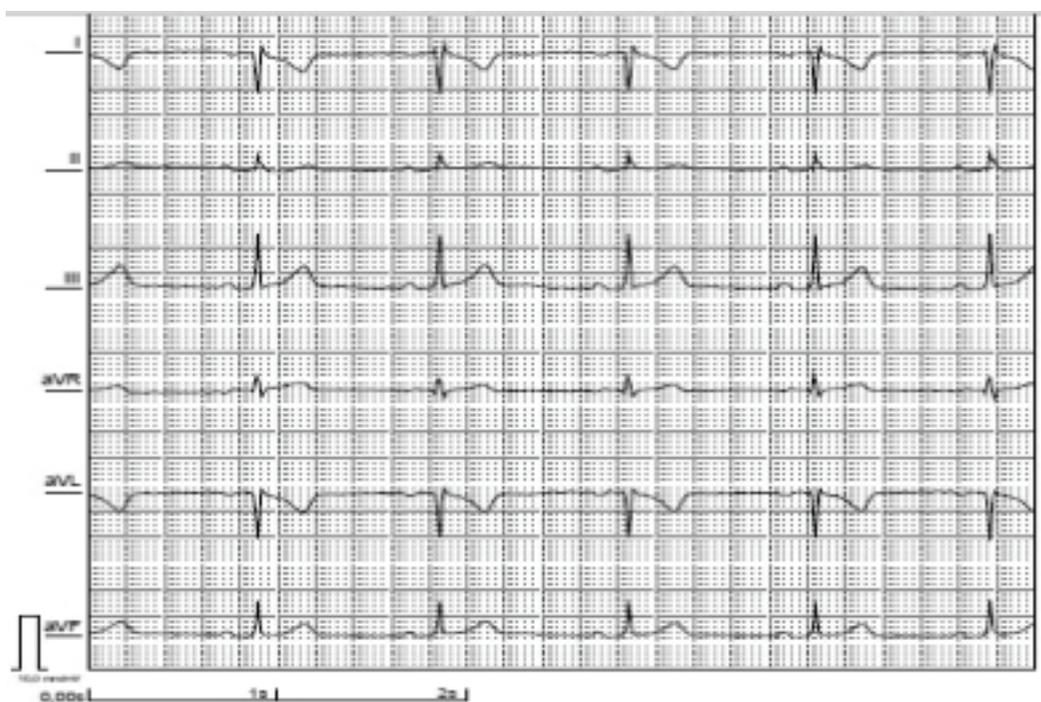
Figura 5. Cambios de morfología en derivadas precordiales de acuerdo al sitio de colocación de los electrodos



- A. Colocación correcta de electrodos en V1 y V2 en el cuarto espacio intercostal (4EI) con ondas normales.
- B. Mismo paciente, pero con electrodos mal posicionados (2EI), con morfología rSR' y P negativa que puede confundirse con alteración de la conducción en rama derecha o del ritmo.

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Aparatos y técnicas de registro. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 65-74.

Figura 6. Electrocardiograma con cables de miembros superiores mal posicionados que generan P negativa en DI y positiva en aVR



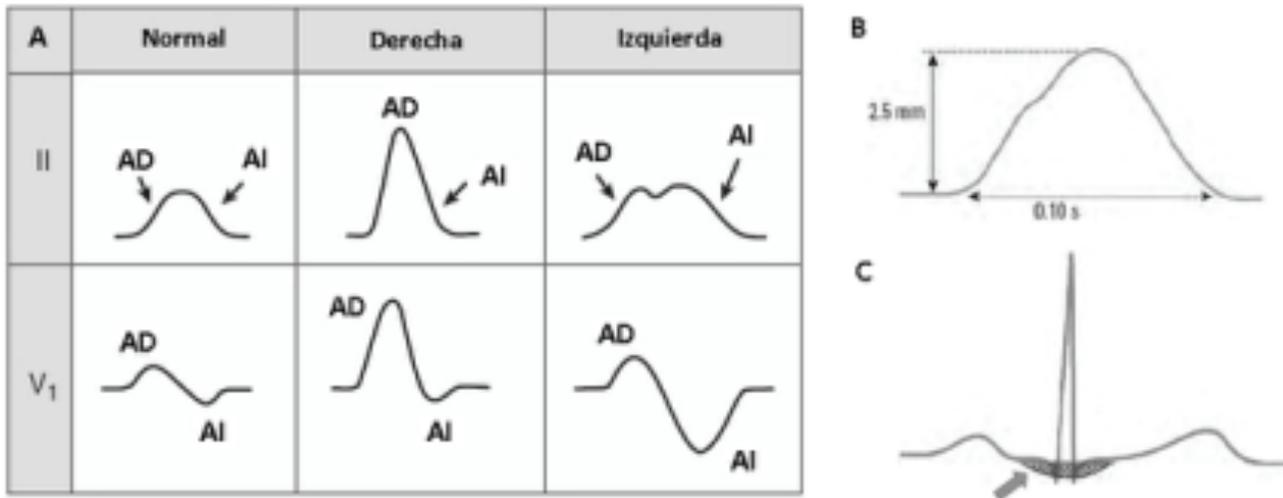
Fuente: banco de imágenes personales del autor.

Onda P

La onda P indica la despolarización auricular, la cual está formada por un componente de la aurícula derecha (parte inicial de la onda P) y otro de la aurícula izquierda (parte final de la onda P) y, es por ello, que podemos definir cuándo hay anomalías en una u otra aurícula(4,6,7) (**ver figura 7-A**). La onda P normalmente debe medir <2,5 mm de altura (0,25 mV) y <120 ms, midiéndola tal como se muestra en la figura 7-B. Debe tenerse presente que su eje nunca va más allá de +90°, a no ser que estemos frente a un caso

de dextrocardia, un ritmo ectópico o la inversión de los electrodos de miembros superiores(6) (**ver figura 6**). La onda P normal será siempre positiva en DI, DII, aVF y de V2 a V6, será negativa en aVR y la podemos encontrar bifásica en DIII, aVL y V1. Si encontramos una P bifásica en DII, DIII, aVF, V2 y V3 debemos considerar una condición patológica(4,7). La repolarización de la onda P ocurre al mismo tiempo que la despolarización ventricular (QRS) y, por ello, no queda registrado en el EKG(3) (**ver figura 7-C**).

Figura 7. Características de la onda P



- A. Representación esquemática de la despolarización auricular y las alteraciones de la aurícula derecha (AD) y aurícula izquierda (AI).
- B. Medición de los valores normales de la onda P.
- C. Onda de despolarización auricular enmascarada por el QRS (flecha).

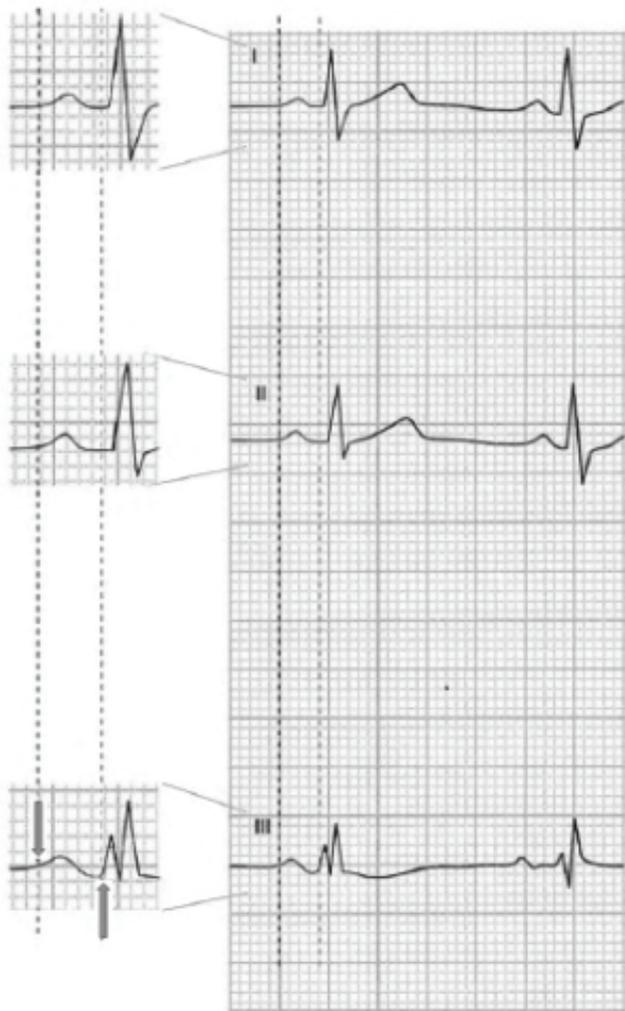
Fuente: tomado de Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. En: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 114-154.

Intervalo y segmento PQ o PR

El intervalo PQ o PR es la distancia desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, el cual puede iniciar con una onda Q o una onda R, de ahí que tenga dos denominaciones. Representa el periodo de conducción del impulso cardíaco desde el nodo AV hasta la red de Purkinje. Se debe tener presente que de acuerdo a las recomendaciones de

expertos^(7,8), para medir bien el intervalo PR hay que utilizar un trazo electrocardiográfico de al menos tres derivaciones tomadas al mismo tiempo, lo que permitirá medir dicho intervalo desde la derivación donde primero se registre la onda P hasta la derivación donde primero se registre el complejo QRS, ya que pueden presentarse pequeñas variaciones entre las derivadas (**ver figura 8**).

Figura 8. Medición correcta del intervalo PR



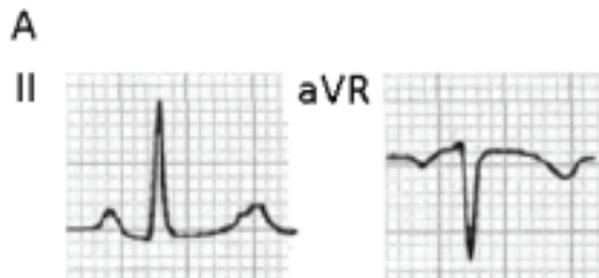
En este ejemplo en DIII se presenta el inicio más temprano de la P y del QRS (flechas).

El intervalo PR normalmente mide en los adultos entre 120 y 200 ms, siendo útil para evaluar alteraciones en la conducción AV(4,7,8). Así, este puede ser más corto típicamente en los síndromes de preexcitación ventricular y en algunas arritmias supraventriculares(9) y, más largo en diferentes tipos de bloqueo AV(7,8). Sin embargo, condiciones fisiológicas como la influencia del sistema nervioso autónomo pueden generar cambios normales en el intervalo PR, por ejemplo, un acortamiento de este en casos de estimulación simpática, mientras que puede alargarse por hipertonía vagal(9).

Los síndromes de preexcitación se deben a la presencia de puentes que conectan directamente el atrio con los ventrículos, lo cual hace que el impulso de la aurícula al ventrículo no se dé por el nodo AV y el His-Purkinje, de modo que hay una vía de conducción alterna. La forma patológica está dada cuando hay un PR corto en presencia de onda delta, lo cual se debe a fibras musculares que hacen un puente directamente de la aurícula al ventrículo sin pasar por el sistema de conducción, por lo que, cuando se asocia a taquicardias se conoce como el síndrome de Wolff-Parkinson-White; sin embargo, se han descrito otros como el síndrome de Long-Ganong-Levine donde solo se encuentra el PR corto pero sin la onda delta, debido a que se supone que el puente se da entre la aurícula y el His (evitando el retardo AV); no obstante, las bases anatómicas de esto no son claras y no tiene significado patológico, por lo que se desaconseja el uso de este término, además porque la presencia del PR corto aislado en el EKG podría ser simplemente un proceso fisiológico por el tono simpático aumentado como ya se mencionó(10).

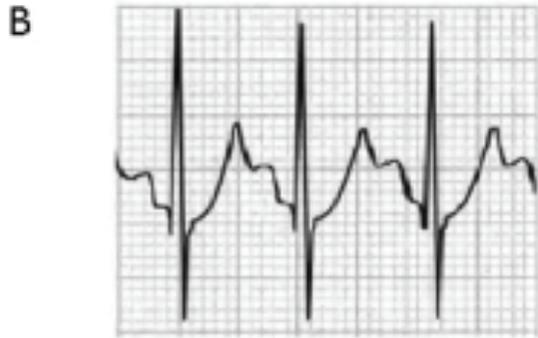
Por otro lado, el segmento PR corresponde a la línea normalmente isoelectrica que se encuentra entre la onda P y el complejo QRS, suele verse alterado en condiciones como la pericarditis o el infarto auricular, donde se pueden encontrar ascensos o descensos patológicos (ascenso en aVR y descenso en demás derivadas) (ver figura 9-A); ahora bien, en condiciones fisiológicas como el aumento del tono simpático puede verse un descenso del segmento PR que es normal (ver figura 9-B).

Figura 9. Cambios del segmento PR



Ayudas diagnósticas

Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico



A. EKG de paciente con pericarditis donde hay elevación del PR en aVR y depresión en DII.

B. EKG de paciente con tono simpático aumentado por situación de estrés con depresión del PR.

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 75-103.; Bayes de Luna A. Anomalías del auriculograma. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 107-117.

Complejo QRS

El QRS representa la despolarización de la masa ventricular. Su valor normal respecto a duración es de 100 ms y, aunque el QRS hasta 120 ms se considera estrecho, los valores entre 100 y 120 ms deben motivar a la búsqueda de alteraciones como bloqueos de rama incompleta o hipertrofia ventricular(7). Por otro lado, los voltajes pueden ser muy variables dependiendo del género y la contextura del paciente, pero de acuerdo al libro del Dr. *Valles de Luna*, la R en una estandarización típica (10 mm/mV), no debe ser >25 mm en V5 y V6, 20 mm en DI y 15 mm en aVL, con voltajes más altos en adolescentes deportistas y en ancianos delgados(7,8).

Se debe recordar que normalmente hay tres vectores de activación ventricular que son los responsables de la aparición de las ondas del QRS (se sugiere revisar textos más específicos para ampliar esto, pues escapa de los objetivos del artículo), lo que lleva a que se puedan presentar ondas Q en DI, aVL, V5 y V6, siempre y cuando tengan una corta

duración (30 a 40 ms) y sean poco profundas, pero debe tenerse en cuenta que la ausencia de la onda Q en las derivadas mencionadas, se considera una variante completamente normal(4).

Justamente el hallazgo de ondas Q puede generar confusión, ya que con frecuencia se interpretan como indicio de un infarto del miocardio antiguo, sin embargo, a la hora de interpretar el EKG, se debe recordar que las ondas Q patológicas tienen las siguientes características:

- Su duración es prolongada, indicando una conducción miocárdica lenta, por tanto, debe durar más de 30 a 40 ms (el punto de corte depende del texto revisado)(4,7,8).
- El voltaje de la onda Q, clásicamente se ha considerado patológico cuando es más del 25% de la onda R que la sigue(7).

Pese a la previa descripción, la recientemente publicada cuarta definición universal de IAM, refiere que los cambios electrocardiográficos asociados con infarto del miocardio previo en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o bloqueo de rama izquierda son(12):

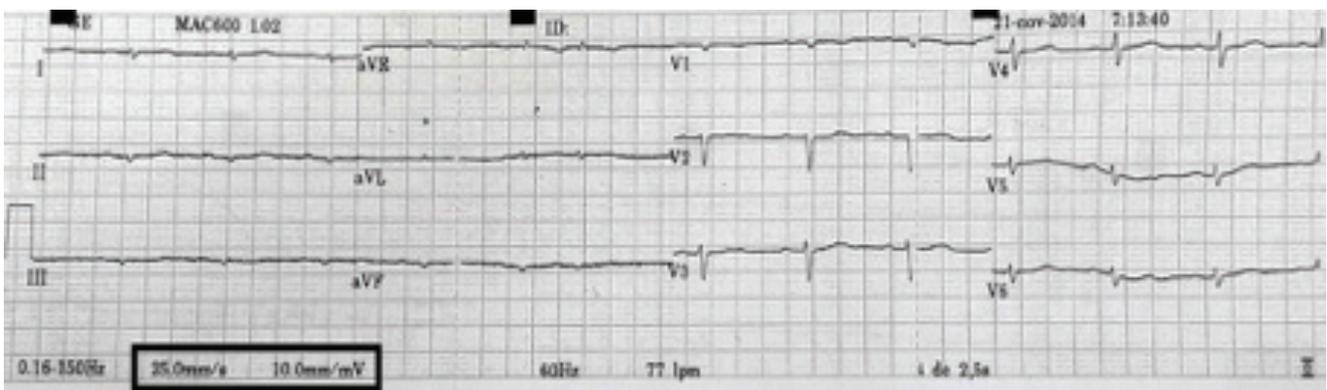
- Cualquier onda Q en las derivadas V2 y V3 que sea >20 ms, o la presencia de un complejo QS en las derivadas V2 y V3.
- Onda Q ≥ 30 ms y ≥ 1 mm de profundidad o complejo QS en las derivadas DI, DII, aVL, aVF o V4 a V6 si está en dos derivadas contiguas (DI, aVL; V1 a V6; DII, DIII)
- Onda R >40 ms en V1, V2 y R/S >1 con una onda T concomitantemente positiva en ausencia de alteraciones de la conducción.

En cuanto a los voltajes normales mencionados, se insiste en que pueden ser muy variables, pero en presencia de voltajes mayores, se debe sospechar la presencia de hipertrofia ventricular, y se deben aplicar los múltiples criterios descritos tanto para HVI o derecha. Sin embargo, una cosa que se olvida con frecuencia es que el voltaje del QRS bajo también nos puede indicar alteraciones. La definición de

bajo voltaje del QRS que se suele usar en la práctica clínica, es cuando el QRS tiene un voltaje $<0,5$ mV en las derivadas frontales y <1 mV en las precordiales(13). Entre las causas de bajo voltaje se incluyen el hipotiroidismo, la presencia de varios infartos de miocardio, enfermedades propias del miocardio como infiltración por amiloide, presencia de líquido

o de engrosamiento pericárdico, situaciones con aumento del aire en cavidad torácica como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el neumopericárdio, el neumotórax o neumomediastino, la presencia de líquido pleural o incluso el edema pulmonar y, finalmente, el aumento de tejido como en el paciente obeso o la gestante(13) **(ver figura 10)**.

Figura 10. EKG con bajo voltaje generalizado en paciente con amiloidosis cardíaca



Nótese en el recuadro que la estandarización es adecuada.

Fuente: banco de imágenes personales del autor.

Segmento ST

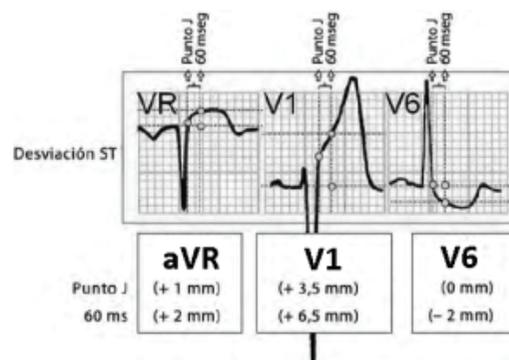
Es la distancia entre el final del QRS (conocido como punto J) y el inicio de la onda T. Este segmento en condiciones normales es corto y con una suave pendiente hasta la onda T. El segmento ST normal puede ser isoelectrico o estar elevado o deprimido ligeramente ($<0,5$ mV) excepto en V2 y V3 donde la elevación puede ser mayor como se explicará más adelante(4,7,8,12,14,15).

Si bien a la hora de evaluar el ST es claro que el diagnóstico a considerar de forma más importante es el IAM-ST, se debe recordar que el diagnóstico diferencial de la elevación del ST es muy amplio y escapa de los objetivos de este texto(14-16). Se pretende entonces, dejar claridad de como determinar las alteraciones del ST y cuando realmente una alteración del ST debe considerarse patológica.

Para definir si hay alteraciones del ST, se recomienda determinar la elevación o no del punto J frente a la línea

isoelectrica (definida por el segmento PR cuando este es isoelectrico o a nivel del inicio del QRS cuando el PR no es isoelectrico) en los casos de sospecha de un IAM, mientras que, en la realización de una prueba de esfuerzo, los cambios del ST se determinarán a los 60 a 80 ms del punto J dependiendo de la frecuencia cardíaca(7,8) **(ver figura 11)**.

Figura 11. Forma de medir correctamente el ST



Ayudas diagnósticas

Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico

Ej. medición a los 60 ms, ver explicación en el texto.

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p

Elevación del segmento ST

Como se mencionó, el segmento ST puede tener algunas elevaciones o depresiones normales, lo cual es muy importante en la evaluación del paciente, ya que con frecuencia se encuentran estudios diagnósticos o procedimientos incluso invasivos, en pacientes que tenían cambios dentro del límite de la normalidad. Se requiere entonces tener claro cuáles son los límites de la elevación del ST, lo cual se usa especialmente cuando se sospecha un IAM-ST. Es así, como diferentes documentos de recomendaciones de interpretación electrocardiográfica y guías de práctica clínica, especifican cuales son los valores del ST de acuerdo a la derivada evaluada, la edad y el género, para considerar una elevación del punto J como significativa cuando está en 2 derivadas contiguas, tal como se menciona a continuación (12,15,17):

- ≥ 1 mm en derivadas diferentes a V2 y V3.
- ≥ 2 mm en derivadas V2 y V3 en hombres ≥ 40 años.
- $\geq 2,5$ mm en derivadas V2 y V3 en hombres < 40 años.
- $\geq 1,5$ mm en derivadas V2 y V3 en mujeres independiente de la edad.

Descenso del segmento ST

Es normal que el segmento ST tenga un descenso leve en casos de aumento del tono simpático como ocurre con el ejercicio o en emociones fuertes, sin embargo, como característica fundamental este descenso normal, es rápidamente ascendente, a diferencia del descenso del ST patológico, donde dicho segmento se vuelve horizontal o francamente

descendente (**ver figura 12**). El descenso del segmento ST se considera patológico si es ≥ 1 mm.

Figura 12. Tipos de descenso del ST



- A.** EKG de referencia normal, **B.** descenso normal del ST (rápidamente ascendente), **C.** descenso del ST patológico horizontal, **D.** infradesnivel del ST patológico descendente.

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 75-103.

Onda T

La onda T representa la repolarización ventricular. En condiciones normales es positiva en todas las derivadas con excepción de aVR y en ocasiones en V1, aunque también podría ser normal encontrarla aplanada o levemente negativa en DIII, aVF, aVL y V2. La onda T en condiciones normales es < 6 mm en las derivadas frontales y de 10 mm en las precordiales, con excepción de la vagotonía y la repolarización precoz donde puede alcanzar hasta 15 a 20 mm (7,8). Condiciones patológicas aumentan el voltaje de la T, como ocurre por ejemplo con la presencia de ondas T altas y generalmente simétricas conocidas como T hiperagudas, que se pueden encontrar en V1 y V2, que corresponden a la fase hiperaguda del IAM-ST por oclusión de la descendente anterior, o como hallazgo crónico de un infarto antiguo de la cara inferolateral (7). Otras causas de T altas y picudas inclu-

yen la HVI, el bloqueo de rama izquierda, la hipercaliemia, el alcoholismo, el accidente cerebrovascular, el bloqueo AV congénito y el QT corto(7).

La *American Heart Association* (AHA) en sus artículos sobre estandarización e interpretación del EKG, proponen que se llame onda *T invertida* cuando la T tiene $-0,1$ a $-0,5$ mV, *T negativa profunda* entre $-0,5$ mV a -1 mV y *T negativa gigante* cuando es más de -1 mV en las derivadas DI, DII, aVL y V2 a V6. La onda *T baja* es cuando la amplitud es $<10\%$ de la onda R de la misma derivada y, plana, cuando el pico de la T está entre $+0,1$ mV y $-0,1$ mV(14).

La presencia de ondas T negativas o planas puede tener un diagnóstico diferencial muy amplio que va mucho más allá de la enfermedad cardíaca isquémica (hipertrofia, alteraciones de la conducción, tóxicos, medicamentos, etc.). Las ondas T negativas gigantes tienen causas más reducidas como: la cardiomiopatía hipertrófica, el IAM sin elevación del ST y los eventos neurológicos, especialmente la hemorragia intracraneal. En muchos casos, las anomalías de la onda T al no ser específicas, deben correlacionarse con el contexto clínico, y describirlas como *anormalidades indeterminadas* es apropiado(14). Desde el punto de vista de los eventos coronarios, las comparaciones de los EKG son fundamentales para identificar cambios de la onda T y el segmento ST que se interpretan como cambios dinámicos que indican mayor riesgo y, por tanto, indicación de estratificación invasiva(12).

Onda U

En ocasiones, después de la onda T, aparece una onda adicional que normalmente tiene la misma polaridad de la T, pero es de menor voltaje, la cual se conoce como onda U. No se encuentra siempre en el EKG y es más frecuentemente encontrada cuando hay bradicardia o en ancianos (ver figura 13), y especialmente en las derivadas V3 a V5(7,14). No hay claridad de su origen electrofisiológico, pero se considera que podría ser repolarización tardía de las fibras de Purkinje, potenciales de acción largos o repolarización retardada en áreas de ventrículo con relajación tardía(4).

No hay unos parámetros claramente establecidos sobre sus características, pero se debe considerar patológica cuando está invertida, cuando se invierte fusionada con la onda T o cuando su voltaje es mayor que la onda T. Causas de onda U de características patológicas incluyen la isquemia, la HVI, o la presencia de hipocaliemia (generalmente produce ondas U mayores que la T, especialmente con potasio $<2,7$ mEq/L)(7,14).

Figura 13. Presencia de onda U (flechas) no patológicas en paciente anciano



Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 75-103.

Intervalo QT

Representa toda la actividad ventricular (despolarización + repolarización), por tanto, va desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T. Su medición correcta requiere (7,14):

- Reconocer con claridad el inicio del QRS y el final de la onda T.
- Determinar la derivada adecuada para medir el QT.
- Ajustar el QT cuando hay incremento en la duración del QRS, el género y la frecuencia cardíaca.

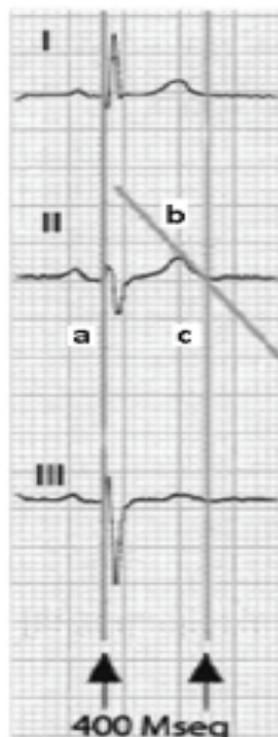
Las recomendaciones AHA de estandarización e interpretación del EKG(14) sugieren que cuando el intervalo QT sea medido en derivadas individuales, se debe usar la derivada con el QT más largo (generalmente V2 o V3). Cuando hay presencia de onda U superpuesta a la T, se

Ayudas diagnósticas

Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico

recomienda medirlo en una derivada sin onda U o seguir la rama descendente de la onda T hasta intersectar el segmento TP. En los equipos donde se toman varias derivadas al tiempo (electrocardiógrafos de múltiples canales), es adecuado revisar las derivadas superpuestas para hacer el cálculo del QT, de esta manera, se determinará con mejor precisión la derivada donde primero empieza el QRS y extender la rama descendente de la T hasta el punto donde se cruza con el segmento TP y tomar una medida más precisa^(7,14) (ver figura 14). Una vez medido el intervalo QT, se deberá ajustar a la frecuencia cardíaca, lo cual llamamos el QT corregido (QTc), para el cual existen muchas fórmulas, aunque con dificultades porque ninguna es completamente aceptada, pero la más utilizada es la fórmula de Bazett^(7,8). El valor resultante se deberá interpretar acorde a la edad y al género, tal como lo muestra la **tabla 1**.

Figura 14. Forma correcta de medir el QT



En un EKG de 3 canales, la línea a define en cual derivada el QRS inicia más rápido, luego en la rama descendente de la onda T se traza la línea b hasta que se cruce con la línea isoeletrica (segmento TP), y la línea c que es perpendicular a la línea a permite calcular el QT.

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 75-103.

Tabla 1. Duración del QTc de acuerdo a edad y género basado en la fórmula de Bazett

Valor	1 a 15 años	Hombre adulto	Mujer adulta
Normal	<440 ms	<430 ms	<450 ms
Límite	440 a 460 ms	430 a 450 ms	450 a 470 ms
Definitivamente prolongado	>460 ms	>450 ms	>470 ms

Fuente: tomado de Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 75-103.

Conclusiones

El EKG sigue siendo un estudio fundamental en la práctica clínica, dado su bajo costo y gran utilidad demostrada. Es importante que todo el personal médico tenga los conceptos fundamentales claros, de modo que pueda

reconocer el patrón normal del EKG y, de esa forma, poderse alertar cuando encuentre algo que se aparte de ese patrón normal. Se requiere para ello un constante repaso de la información necesaria para la interpretación adecuada de este estudio, que bien usado, podrá ayudar a muchos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. AlGhatrif M, Lindsay J. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. *J Community Hosp Inter Perspect* 2012;2(1).
2. Bayes de Luna A. The history of electrocardiography. En: Chugh SN, editor. *Clinical electrocardiography. A textbook*. 4a. ed. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2012. p. 11-15.
3. Bayes de Luna A. Aparatos y técnicas de registro. En: *Manual de electrocardiografía básica*. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 65-74.
4. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. En: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10a. ed. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 114-154.
5. Kligfield P, Gettes L, Bailey JJ et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part I: the electrocardiogram and its technology. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2007;115(10):1306-24.
6. Bayes de Luna A. Qué es y cómo se origina la curva electrocardiográfica. En: *Manual de electrocardiografía básica*. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 31-64.
7. Bayes de Luna A. Interpretación del ECG. En: *Manual de electrocardiografía básica*. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 75-103.
8. Bayes de Luna A. Characteristics of the normal electrocardiogram: normal ECG waves and intervals. *Clinical electrocardiography. A textbook*. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2012. p. 67-94.
9. Bayes de Luna A. Active supraventricular arrhythmias. En: Chugh SN, editor. *Clinical electrocardiography. A textbook*. Nueva Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2012. p. 11-15.
10. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Variants of preexcitation. En: *Clinical arrhythmology and electrophysiology. A companion to Braunwald's Heart Disease*. Filadelfia, PA: Saunders Elsevier; 2009. p. 364-376.

Ayudas diagnósticas

Electrocardiograma: el límite entre lo normal y lo patológico

11. Bayes de Luna A. Anomalías del auriculograma. En: Manual de electrocardiografía básica. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2014. p. 107-117.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jeffe AS, Chaitman B, Bax J, Morrow D, White H. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
13. Madias JE. Low QRS voltaje and its causes. *J Electrocard*. 2008;41(6):498-500.
14. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes L. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: The ST segment, T and U waves, and the QT interval. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2009;119(10):e241-e250.
15. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis D, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part VI: Acute ischemia/Infarction. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2009;119(10):e262-e270.
16. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2003;349(22):2128-35.
17. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.

Uso adecuado de las troponinas

Sebastián Sánchez López

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

Según estadísticas del Ministerio de Salud y Protección Social, la enfermedad isquémica cardíaca, el accidente cerebrovascular y la hipertensión arterial ocupan los puestos 1°, 3°, y 9° dentro de las diez principales causas de mortalidad en Colombia⁽¹⁾. Según reportes del 2015, las enfermedades cardiovasculares le cuestan al país alrededor de 6,4 billones de pesos por año, y el infarto agudo de miocardio acarrea los mayores costos con un valor que asciende hasta 3,44 billones de pesos anuales⁽²⁾.

El dolor torácico es la manifestación más frecuente del infarto agudo de miocardio (IAM), sin embargo, esta queja es común a varios trastornos cardíacos y no cardíacos, es así como el buen juicio clínico y el adecuado uso de pruebas como las troponinas, pueden hacer más preciso el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos (SCA), ayudando a la correcta toma de decisiones, a la disminución de intervenciones innecesarias y riesgosas, a la vez que disminuye los costos de atención hasta por 500 mil pesos por paciente⁽³⁾.

Cuarta definición universal de infarto agudo de miocardio

El IAM se caracteriza histopatológicamente por la muerte celular secundaria a isquemia prolongada. La cuarta defini-

ción universal de IAM⁽⁴⁾ lo reconoce como aquella entidad en la cual existe lesión miocárdica aguda dada por la detección del aumento o disminución de las troponinas cardíacas (cTn) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (P99 URL) y, al menos uno de los siguientes:

- Síntomas de isquemia miocárdica.
- Cambios isquémicos nuevos en el electrocardiograma (EKG).
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el EKG.
- Evidencia imagenológica nueva de pérdida de miocardio viable o anomalía local nueva de la motilidad de la pared, compatibles con etiología isquémica.
- Identificación de trombosis coronaria por angiografía coronaria o necropsia.

Asociación entre troponinas y lesión miocárdica

Aunque en todo IAM existe lesión miocárdica, por tanto, elevación de cTn por encima P99 URL, no toda injuria miocárdica es producto de un IAM. Ahora bien, la injuria no es una entidad por sí misma y, debe entenderse que las cTn reflejan

Ayudas diagnósticas

Uso adecuado de las troponinas

daño a las células miocárdicas, pero no indican el proceso fisiopatológico subyacente, así que puede haber una elevación de ellas por mecanismos no isquémicos (**ver tabla 1**).

Incluso en la actualidad, se puede detectar aumento de las concentraciones de cTn sin que exista daño celular en personas por lo demás sanas⁽⁵⁾.

Tabla 1. Causas de lesión miocárdica

Lesión miocárdica relacionada con isquemia secundaria a ruptura o erosión de placa aterosclerótica (IAM tipo 1)	
Lesión miocárdica relacionada con desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno (IAM tipo 2)	
Espasmo coronario, enfermedad microvascular	Embolia coronaria
Diseccción coronaria	Bradiarritmia o taquiarritmia sostenida
Hipotensión o choque	Falla respiratoria
Anemia grave	Hipertensión grave
Lesión miocárdica por otros mecanismos	
Condiciones cardíacas	Condiciones no cardíacas
Falla cardíaca	430 a 450 ms 450 a 470 ms
Cardiomiopatías	Miocarditis
Desfibrilación, cardioversión	Procedimiento de revascularización coronaria
Contusión cardíaca	Procedimientos de Ablación
Condiciones no cardíacas	
Falla renal crónica	Hipertensión pulmonar
Enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica)	Embolia pulmonar
Paciente crítico	Enfermedades infiltrativas
Quimioterapéuticos	Ejercicio extenuante

Fuente: tomado de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White H. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69.

Entendiendo las características analíticas de los ensayos de troponinas

El motivo por el cual las cTn son el biomarcador preferido en la evaluación del paciente con sospecha de IAM es que los genes que codifican las unidades de inhibición (Troponina I) y de unión a la tropomiosina (Troponina T) tienen diferentes isoformas para el músculo liso y cardíaco, no así la

subunidad para unión al calcio (Troponina C)^(6,7). Se dispone de varios ensayos comerciales para medir troponinas, cada uno reconoce un epítipo único y distinto de la molécula y han sido calibrados de manera distinta, razón por la cual, cada prueba tiene características analíticas diferentes, y los puntos de corte para el diagnóstico y seguimiento no son intercambiables entre pruebas (**ver tabla 2**).

Tabla 2. Definiciones de características analíticas de las pruebas de troponinas*

Término	Definición
Límite de Blanco (LoB)	Concentración aparente de analito más alta que se espera encontrar cuando se prueban réplicas de una misma muestra que no contiene analito ⁽⁸⁾ .
Límite de detección (LoD)	Concentración más baja de una sustancia que es consistentemente detectable por encima del LoB ⁽⁸⁾ .
Límite de cuantificación (LoQ)	Concentración más baja a la cual un analito no solamente puede ser detectado confiablemente, sino que también cumple unos objetivos predefinidos de imprecisión y sesgo ⁽⁸⁾ .
Coefficiente de variación (%CV)	Evalúa el grado de dispersión cuando se prueba el ensayo en réplicas de una misma muestra ⁽⁹⁾ .
Percentil 99 del límite superior de referencia (P99 URL)	Dicho valor debe ser determinado por los fabricantes o por estudios a partir de población sana representativa. Factores como el género, la edad, y la función renal pueden influenciar este valor ⁽¹⁰⁾ .

* Estos valores deben reportarse en ng/L y de acuerdo al género del paciente.

Fuente: tomado de Using High Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Practice Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers [internet]. 2018 [citado 2018 oct. 27]. Disponible en: <https://bit.ly/2WzWNsz>.

El perfeccionamiento de los anticuerpos, los reactivos y la automatización permitieron la evolución de los ensayos de laboratorio que actualmente detectan concentraciones extremadamente bajas de troponinas conocidas como cTn de alta sensibilidad (hs-cTn). Desde el punto de vista analítico, la sensibilidad se define por el límite de detección (LoD) (¿cuál es la concentración más pequeña que puede medir?) y la precisión por el coeficiente de variación (CV) (¿cuánto cambia mi resultado de medición a medición si uso la misma muestra?). De acuerdo a estos conceptos, para que una plataforma de troponina sea calificada como de alta sensibilidad debe cumplir dos criterios analíticos⁽¹²⁾:

- Coeficiente de variación $\leq 10\%$ en el P99 URL
- Detectar concentraciones de troponinas por encima del LoD en $\geq 50\%$ de la población sana.

Debido a la falta de disponibilidad de ensayos para hs-cTn en todos los servicios, las sociedades científicas y las guías de práctica clínica reconocen el uso de ensayos de troponina convencionales con %CV 10 a 20%, pero es claro que la tendencia del mundo actual es a utilizar hs-cTn. La alta sensibilidad analítica de estas pruebas se traduce en una alta sensibilidad clínica⁽¹⁰⁾. Sin embargo, el aumento de la

sensibilidad se asocia con pérdida de la especificidad de la prueba y el respectivo incremento en los falsos positivos.

Entendiendo la sensibilidad y especificidad clínica de los ensayos de troponinas

En la práctica clínica, el criterio para ordenar una prueba de cTn es menos estricto que en los escenarios de investigación clínica controlada, usar una prueba de alta sensibilidad en un grupo de pacientes amplio y no seleccionado cambia el desempeño de la prueba debido a que se utiliza en un escenario clínico diferente para el cual se diseñó(13). La alta sensibilidad de la hs-cTn se asocia con una tasa muy baja de falsos negativos, permitiendo descartar de manera temprana y segura el diagnóstico de IAM(14). En cambio, la baja especificidad de la prueba se asocia con mayor tasa de falsos positivos. Por ende, un resultado positivo de cTn, indicativo solamente de lesión miocárdica, por fuera del contexto clínico y demás ayudas diagnósticas, puede llevar al clínico a asignar falsamente un diagnóstico de IAM tipo 1. Este problema clínico se conoce como *troponinitis*(15) y, es un fenómeno grave que puede conducir a la realización de coronariografías e incluso revascularizaciones miocárdicas no indicadas que no impactan en desenlaces importantes y pueden generar complicaciones graves.

Algunos autores proponen usar puntos de corte más altos para la hs-cTn, con el fin de disminuir los falsos positivos, pero se ha demostrado que diagnosticar y tratar aun pequeños infartos (con niveles bajos de hs-cTn) tiene relevancia clínica (16,17).

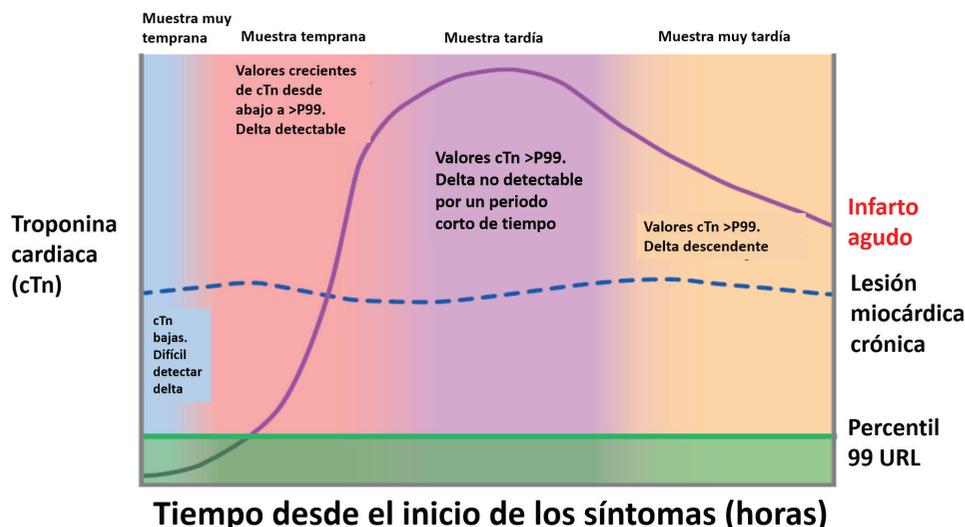
¿Cómo interpretar adecuadamente las cTn?

Para la utilización correcta de las cTn deben tenerse en cuenta tres aspectos:

1. Contexto clínico y ayudas diagnósticas adicionales: tenga en cuenta el momento de inicio del cuadro clínico, la recurrencia de los síntomas y las ayudas diagnósticas complementarias como el EKG y la radiografía de tórax (diagnósticos diferenciales). La **figura 1**, representa la visión ideal de la cinética de las troponinas durante el evento coronario agudo, conocer esta cinética es indispensable para la correcta interpretación de las mismas: estas se elevan rápidamente luego del inicio de los síntomas (1 a 3 horas aproximadamente) y permanecen elevadas durante 10 a 14 días(18). La detección de una elevación o descenso en muestras seriadas es esencial para establecer el diagnóstico de IAM, la capacidad para detectar este cambio dependerá del ensayo usado y el momento en que se tome la muestra:

- Si se toma la muestra muy tempranamente y no ha existido el suficiente tiempo para permitir la elevación de las cTn. Si el cuadro es fuertemente sugestivo de IAM se sugiere repetir la medición de las cTn.
- Si se toman muestras en la fase ascendente o descendente de la curva podrá detectarse un delta, el cual es el reflejo de un evento agudo. Al menos un valor debe estar por encima del P99 URL para el diagnóstico de IAM.
- Si se toman muestras en la fase de meseta, el delta puede no detectarse por un corto periodo de tiempo. Si el cuadro es fuertemente sugestivo de IAM se sugiere repetir la medición de cTn.
- Puede existir una condición subyacente que curse con lesión miocárdica crónica, por lo tanto, habrá elevación de cTn, pero no habrá un cambio entre muestras seriadas.

Figura 1. cinética de las troponinas



Fuente: tomado de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White H. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69.

2. Considerar el estado basal del paciente:

considerar la condición basal ayudará a anticipar factores que puedan causar una elevación crónica o aguda de las cTn (edad, sepsis, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, entre otras).

3. Conocer el ensayo a usar

En la **tabla 3**, se muestran las diversas plataformas de las pruebas de troponinas disponibles en la ciudad de Medellín, ofrecidas comercialmente en 2018.

Tabla 3. Plataformas de troponinas

Compañía/ plataforma	Concentración de troponinas (ng/L)				Instituciones en Medellín que la usan
	LoD	P99 URL			
		P	H	M	
Abbott ARCHITECT®	1,1	26	34	16	HUSVF y centros especializados, Rionegro, Las Américas, HPTU, Clínica del Prado (RioSur), Hospital San Vicente (Caldas)
Siemens ADVIA Centaur®	1,1 a 2,2	47	57	37	Clínica Somer
Beckman Coulter Access®	2,5	8,6	52	23	Clínica Soma
Troponina T de alta sensibilidad					
Roche Elecsys® en cobas e 601/602/170	2 a 3	14	9	16	CardioVID, MUA, Clínica CES, Clínica del Prado (RioSur), Clínica Central Fundadores
Roche Elecsys® en cobas e411	5				

Ayudas diagnósticas

Uso adecuado de las troponinas

Troponinas contemporáneas					
Orthoclinical diagnostics [‡] Vitros 5600®	12	34			HGM, Clínica Medellín El Poblado
Troponinas Point of Care (P.O.C) ¶					
Alere/Quidel Triage MeterPro®	1 a 5				CUB, SURA Los Molinos, Clínica Las Vegas, Clínica Sagrado Corazón, Hospital La María, Clínica del Norte

LoD: límite de detección, P99 URL: percentil 99 del límite superior de referencia, P: promedio, H: hombres, M: mujeres, HUSVF: Hospital Universitario San Vicente Fundación, HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, CUB: Clínica Universitaria Bolivariana, MUA: Hospital Manuel Uribe Ángel, HGM: Hospital General de Medellín. [‡] tiene %CV = 10% por lo que algunos la consideran hs-cTn, ¶ tienen %CV >20% por lo que no deberían usarse para el diagnóstico de IAM.

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo a estos aspectos pueden enmarcarse los pacientes en alguno de los siguientes escenarios:

Paciente con angina estable: pacientes cuya angina sea estable no requieren medición de cTn.

Infarto agudo con elevación del segmento ST: se diagnostica en pacientes con dolor torácico o equivalentes anginosos, y elevación del segmento ST. Aunque pudiera tener relevancia pronóstica no requiere esperar el resultado y se debe intervenir de inmediato.

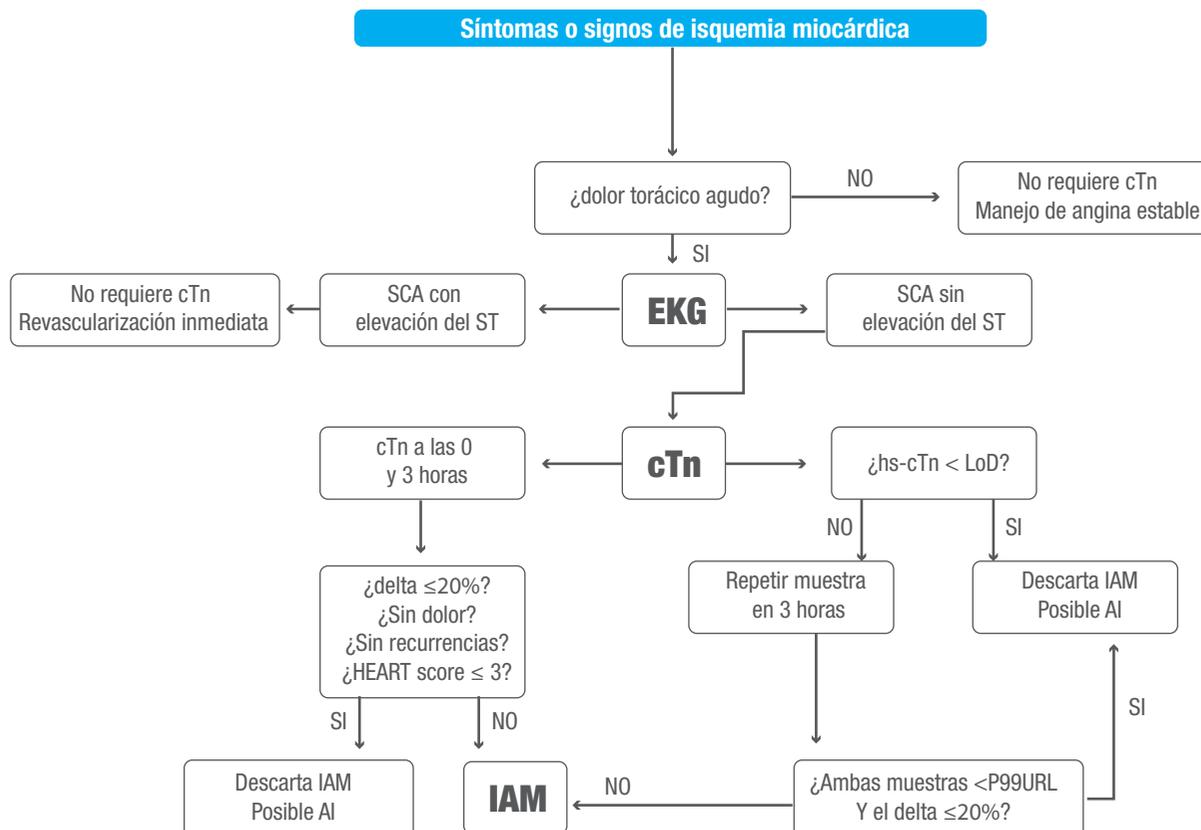
Infarto agudo sin elevación del segmento ST: se han diseñado estrategias diagnósticas complementarias que facilitan la utilización de las cTn:

Estrategia Rule in: busca **confirmar** el IAM. Gracias a las pruebas de alta sensibilidad, elevaciones crónicas de las cTn son aparentes en muchos pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente, por consiguiente, la identificación de concentraciones cambiantes (delta) es importante para discriminar una lesión miocárdica **aguda** de una enfermedad **crónica**(19). Un consenso de expertos recomienda usar un delta $\geq 20\%$ (20,21).

Estrategia Rule out: busca **descartar** el IAM. El SCA representa un espectro de condiciones clínicas que incluyen la angina inestable (AI), el IAM sin elevación del segmento ST, el IAM con elevación del segmento ST y la muerte cardíaca. Teniendo en cuenta que en medicina ninguna prueba es 100% certera, cuando el clínico aplica una estrategia de descarte, acepta una pequeña tasa de fallos. En este contexto específico una estrategia de descarte de IAM no es lo mismo que descartar SCA, pues los pacientes con AI, quienes por definición tienen cTn negativas, continúan teniendo un pronóstico adverso y debe continuarse una ruta diagnóstica distinta para descartar la enfermedad coronaria(22–24).

Hasta el momento varias estrategias *rule in* y *rule out* han sido diseñadas usando diferentes plataformas de troponinas (incluidas P.O.C), una o más mediciones, e incluso combinando puntajes de riesgo con troponinas, logrando una buena sensibilidad y especificidad para aumentar la capacidad diagnóstica y la toma de decisiones rápida en el paciente con sospecha de IAM(23). Finalmente, se propone el siguiente algoritmo para el abordaje del paciente con sospecha de IAM(14).

Figura 2. Algoritmo para la interpretación de troponinas de acuerdo al escenario y tiempo de evolución



cTn contemporánea: troponina cardíaca, EKG: electrocardiograma, SCA: síndrome coronario agudo, hs-cTn: troponina de alta sensibilidad, IAM: infarto agudo de miocardio, AI: angina inestable.

Fuente: elaboración propia

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Enfermedades cardiovasculares [internet]. 2017 [citado 2018 sep. 29]. Disponible en: <https://bit.ly/2bChrVM>.
2. López R. Enfermedades cardíacas le cuestan a Colombia \$6,4 billones cada año. Portafolio [internet]. 2017 [citado 2018 sep. 29]. Disponible en: <https://bit.ly/2TuKaOX>.
3. Kip M, Koffijberg H, Moesker M, IJzerman M, Kusters R. The cost-utility of point-of-care troponin testing to diagnose acute coronary syndrome in primary care. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):213.

Ayudas diagnósticas

Uso adecuado de las troponinas

4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White H. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
5. Weil B, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Cauty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2906-16.
6. Christenson RH, Azzazy HM. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 2):1855-64.
7. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1819-24.
8. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(supl. 1):S49-52.
9. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):54-61.
10. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*. 2015;48(4-5):201-3.
11. Using High Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Practice Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers [internet]. 2018 [citado 2018 oct. 27]. Disponible en: <https://bit.ly/2WzWNsz>.
12. Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz É, Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meune C, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: Answers to frequently asked questions. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(2):132-49.
13. Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR, Schwartz JS. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: Lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 1992;117(2):135-40.
14. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para síndrome coronario agudo [internet]. Bogotá [citado 2018 nov. 24]: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. Disponible en: <http://gpc.minsalud.gov.co/>.
15. Body R, Carlton E. Understanding cardiac troponin part 1: avoiding troponinitis. *Emerg Med J*. 2018;35(2):120-5.
16. Mills NL, Lee KK, McAllister DA, Churchhouse AMD, MacLeod M, Stoddart M, et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. *BMJ*. 2012;344(15):e1533.
17. Brush JE, Kaul S, Krumholz HM. Troponin testing for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2365-75.
18. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am*. 2007;91(4):657-81.

19. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Mueller C, et al. In search for the Holy Grail: Suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: A position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(4):313-6.
20. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.
21. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
23. Carlton E, Body R. Understanding cardiac troponin part 2: Early rule out of acute coronary syndrome. *Emerg Med J*. 2018;35(3):192-7.
24. Morrow DA. Clinician's guide to early rule-out strategies with high-sensitivity cardiac troponin. *Circulation*. 2017;135(17):1612-6.

Interpretación de las variables respiratorias en la gasometría arterial

Héctor José Ortega Jaramillo

Internista, especialista en neumología

Clínica CardioVID

Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia

La interpretación de lo que conocemos como gases arteriales nos aporta información fundamental para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los enfermos, especialmente de aquellos en estado crítico. Su análisis sistemático nos permite la evaluación de la oxigenación, la ventilación alveolar, la calidad del intercambio gaseoso, del estado ácido-básico y su homeostasis.

En la práctica clínica cotidiana, no se suele obtener suficiente provecho de la información contenida en los datos que ofrece la gasometría arterial, especialmente en lo que concierne a las variables respiratorias relacionadas con la calidad del intercambio gaseoso y la ventilación alveolar. Por ello, en este capítulo pretendemos ofrecer las bases para fomentar la lectura e interpretación juiciosa del examen de gases arteriales centrada en las variables respiratorias, reconociendo su utilidad en el enfoque diagnóstico sobre el origen de las causas fisiopatológicas de la hipoxemia, el diagnóstico de la falla respiratoria y la propuesta de estrategias terapéuticas.

Para ello, se propone una aproximación que permita el análisis riguroso de las variables respiratorias con la siguiente estrategia:

1. Inicialmente se recomienda evaluar la oxigenación con base en el valor de la PaO₂, teniendo en cuenta los fac-

tores relacionados con la altitud y las variaciones de la presión atmosférica, la capacidad de transporte y de entrega de oxígeno a los tejidos y, la definición de las metas para la terapia con suplemento de oxígeno.

2. Además de la evaluación de la PaO₂, se debe analizar la calidad del intercambio gaseoso, aplicando dos herramientas fundamentales: la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno y la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO₂ /FIO₂), lo que nos permitirá evaluar desde el punto de vista fisiopatológico, el origen de los trastornos de oxigenación y el desempeño del pulmón en sus funciones de transferencia gaseosa.
3. Por último, se debe también evaluar la ventilación alveolar con base en los niveles de PaCO₂ y su impacto sobre el estado ácido-base.

Análisis de la PaO₂

El aire que respiramos tiene una composición que no varía en ningún sitio de la superficie de la tierra, y está constituido por nitrógeno (79%) y oxígeno (21%), proporción que corresponde a la fracción inspirada de cada uno de estos. Así, la fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) es de 0,21 (21%)

respirando aire ambiente y la fracción inspirada de nitrógeno es de 0,79 (79%) (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Composición del gas inspirado

Oxígeno	21%	(20,93%)
Nitrógeno	79%	(78,09%)
CO ₂	0	(0,03%)

No se incluyen los gases raros presentes en muy pequeñas proporciones: argón 0,94%, Helio 0,0004%, Kriptón 0,00005%, Xenón 0,0000006%, Hidrógeno 0,01%.

Fuente: tomado de Patiño JF. Gases sanguíneos: fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6a. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1998.

Las moléculas que componen el aire ejercen presión sobre la superficie de la tierra y dicha presión cambia con relación a la altitud. Esto es lo que denominamos presión atmosférica o presión barométrica. Así, la presión de los gases que respiramos depende de la presión barométrica (PB) (**ver tabla 2**) y, afecta en particular a la presión inspirada de oxígeno^(1,2):

$$PI_{O_2} = PB \times FIO_2 \text{ (FIO}_2 \text{ del 21\% al aire ambiente).}$$

Como se ve en la ecuación, la presión barométrica es un determinante fundamental en la presión inspirada de oxígeno (PI_{O₂}).

La ley de Dalton afirma que la suma de las presiones parciales de los gases es igual a la presión total. Por ello, hay que tener en cuenta que cuando el aire ingresa al sistema respiratorio, la aparición de vapor de agua a nivel de la tráquea ejerce una presión de 47 mmHg a temperatura corporal de 37°C (PH₂O). La presión parcial de oxígeno a nivel de la tráquea será entonces el resultado de la siguiente ecuación⁽¹⁾:

$$PI_{O_2} \text{ en la tráquea} = (PB - PH_{2O}) \times FIO_2$$

Así, la presión de oxígeno a nivel de la tráquea en un individuo a 1.538 metros sobre el nivel del mar (Medellín) con una PB de 640 mmHg sería:

$$PI_{O_2} \text{ en la tráquea} = (640 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) \times 0,21 = 124,5 \text{ mmHg}$$

Y a nivel de Bogotá, con una presión barométrica de 560 mmHg, la presión de oxígeno en la tráquea será:

$$PI_{O_2} \text{ en la tráquea} = (560 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) \times 0,21 = 107,7 \text{ mmHg}$$

Tabla 2. Presión inspirada de O₂ de acuerdo a diferentes altitudes

Lugares	Altitud (metros sobre el nivel del mar)	Presión barométrica (mmHg)	PI _{O₂} (mmHg)
Nivel del Mar	0	760	159
Caracas	1.000	674	141
Medellín	1.538	640	124,5
Bogotá	2.640	560	107,7
La Paz	3.000	522	100

Fuente: tomado de Ortega H, Millan A, Mesa GE. Gasimetría arterial en población adulta sana de la ciudad de Medellín. Acta Med Colomb. 2002;27(2):98-102.

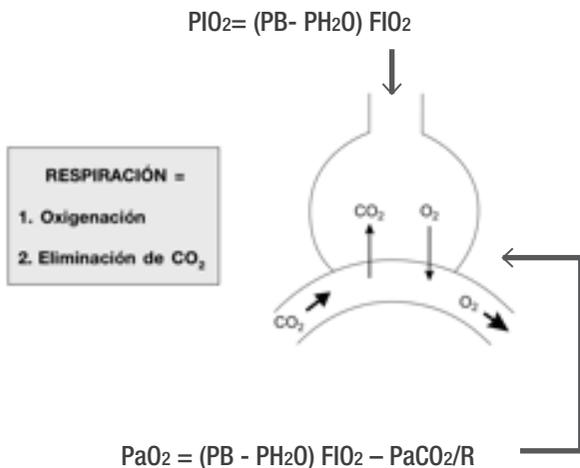
Ayudas diagnósticas

Interpretación de las variables respiratorias en la gasometría arterial

El aire finalmente llega al alvéolo a través de la vía aérea y allí aparece un nuevo gas, resultado de la actividad metabólica del organismo: el CO₂, cuya remoción depende de los niveles de ventilación alveolar (**ver figura 1 y 2**). En virtud de la ley de Dalton, la presión que ejerce este compuesto debe ser restada a la presión de oxígeno del gas inspirado. La presión alveolar de CO₂ (PACO₂) es igual a la presión arterial del mismo gas (PaCO₂), pero debe hacerse un ajuste teniendo en cuenta que el volumen de aire inspirado y espirado no son iguales por mayor consumo de oxígeno en relación con la producción de CO₂ (R=VO₂/VCO₂), relación conocida como cociente respiratorio (R) y que en condiciones normales es igual a 0,8. Por ello, la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) es el resultado de la siguiente expresión matemática(1,2,3):

$$PaO_2 = (PB - PH_2O) \times FIO_2 - (PaCO_2/R)$$

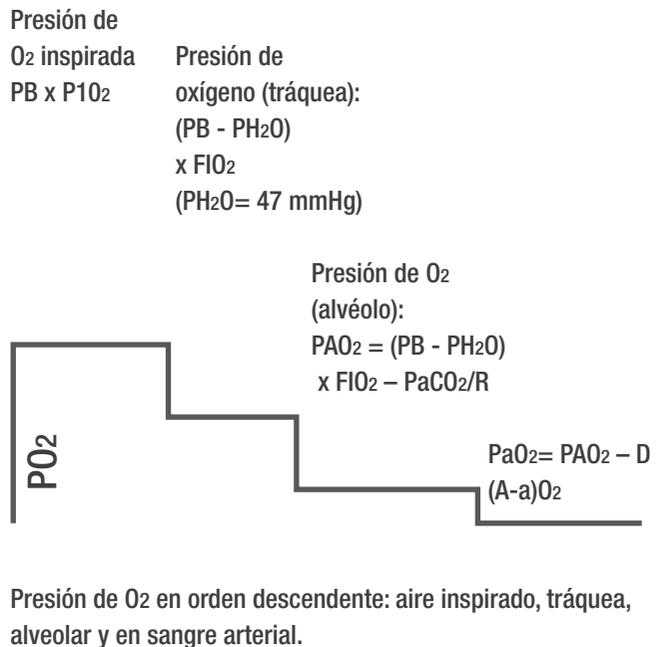
Figura 1. Composición de gases en el alvéolo



Finalmente, la presión arterial de oxígeno dependerá entonces de la PAO₂, de la ventilación alveolar responsable de la remoción del CO₂ producido por el organismo como consecuencia del metabolismo celular y de la calidad del intercambio gaseoso, la cual es resultado de las características de la membrana alveolocapilar, del área de intercambio gaseoso, de la relación entre la cantidad y la distribución del aire y, de la circulación de la sangre en el pulmón, es decir, de la relación ventilación-perfusión(1,3).

$$PaO_2 = (PB - PH_2O) \times FIO_2 - (PaCO_2/R)$$

Figura 2. Cambios en la presión de oxígeno en diferentes niveles de la respiración



Fuente: elaboración propia.

El CO₂ aparece en el alvéolo y debe ser restado de la PIO₂, previamente corregido por el coeficiente respiratorio que corresponde a la relación VO₂/VCO₂: consumo de O₂ (VO₂) y producción de CO₂ (VCO₂).

Fuente: adaptado de Patiño JF. Gases sanguíneos: fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6a. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1998.

Tabla 3. Cuadro comparativo de los valores de gasometría arterial a diferentes alturas sobre el nivel del mar

	Lima	México	Bogotá	Medellín
Altitud (metros)	137	2.240	2.640	1.538
P.B (mmHg)	750	580	560	640
PIO₂ (mmHg)	147,63	111,93	107,73	124,53
pH	7,41	7,40	7,38	7,42
PaO₂ (mmHg)	97,3	70,0	66,7	80,82
PaCO₂ (mmHg)	40,0	30,0	29,5	31,68
HCO₃ (mEq/L)	19,5	18,0	16,9	20,37
P(A-a)O₂ (mmHg)	6,5	-	6,9	6,9

PIO₂ = presión inspirada de oxígeno.

Fuente: adaptado de Ortega H, Millan A, Mesa GE. Gasimetría arterial en población adulta sana de la ciudad de Medellín. Acta Med Colomb. 2002;27(2):98-102.

Evaluación de la hipoxemia

En la interpretación de los gases arteriales, es necesario definir el concepto de hipoxemia, el cual depende, no solo del valor absoluto de la PaO₂ sino del transporte y la entrega de oxígeno a los tejidos (hipoxia-hipóxica). Lo que interesa en el manejo de los enfermos es garantizar una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos dependientes del porcentaje de saturación de la hemoglobina por el oxígeno, la concentración de la hemoglobina y del gasto cardíaco (Q), más que el valor absoluto de la PaO₂.

El oxígeno que llega al capilar pulmonar luego de un proceso de difusión, desde una zona de mayor presión de oxígeno (alvéolo) a una de menor presión (sangre venosa que llega al capilar), es transportado a los tejidos en dos formas: como oxígeno disuelto y unido a la hemoglobina (HbO₂).

La cantidad de oxígeno disuelto en la sangre depende de la presión parcial del mismo en la sangre (Ley de Henry). De acuerdo a esta ley, por cada mmHg de presión de oxígeno,

el plasma contiene 0,003 mL de oxígeno por cada 100 mL de sangre. A nivel del mar donde la PaO₂ es de 100 mmHg, la cantidad de oxígeno disuelta será de 0,3 mL de O₂/mL de sangre. Es evidente con lo anterior, que el transporte de oxígeno disuelto en el plasma es enormemente ineficiente. Por ello, se requiere de una proteína transportadora como la hemoglobina (Hb). Un gramo de Hb puede transportar 1,39 mL de oxígeno (o 1,34 mL de oxígeno si se tiene en cuenta la presencia de carboxihemoglobina y de metahemoglobina). Si hay 15 g de hemoglobina, la capacidad de transporte de oxígeno será de 20,85 mL de O₂ por cada 100 mL de sangre. Pero la cantidad de oxígeno transportado por la hemoglobina no tiene una relación lineal con la presión arterial de oxígeno como ocurre con el oxígeno disuelto, ya que la curva de disociación de la oxihemoglobina es una curva sigmoidea con una pendiente inicial pronunciada (entre 10 y 55 mmHg de PaO₂) y una porción superior en meseta, por encima de los 60 mmHg de PaO₂ (**ver figura 2**). El porcentaje de saturación de la oxihemoglobina (%satO₂) expresa la relación que existe entre el contenido real de O₂ y la cantidad máxima de transporte. De lo dicho, podemos postular que lo fundamen-

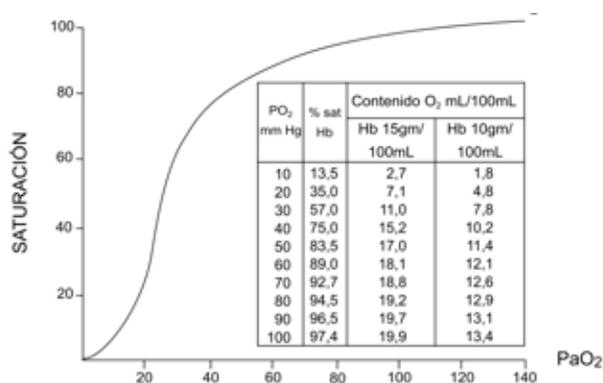
Ayudas diagnósticas

Interpretación de las variables respiratorias en la gasometría arterial

tal en el funcionamiento del organismo es el transporte y la entrega de oxígeno a los tejidos, que la PaO₂ >60 mmHg no incrementa significativamente el porcentaje de saturación de O₂ y, en cambio, el descenso por debajo de esta presión determina caída del porcentaje de saturación de O₂ con compromiso muy significativo de la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos. Por ello, una PaO₂ de 60 mmHg puede ser la meta por lograr en la terapia con el suministro de oxígeno suplementario y, la cifra por debajo, en la cual podríamos hablar de hipoxemia(1,2,3).

La curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina se desplaza hacia la derecha, aumentando la liberación de oxígeno como consecuencia del incremento en la concentración de iones de hidrógeno, el aumento en la presión de CO₂, el aumento de la temperatura y de los niveles de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) (ver figura 3 y 4).

Figura 3. Curva de disociación de la oxihemoglobina



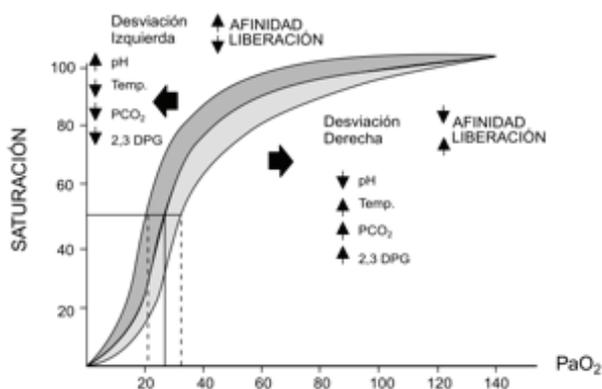
La PaO₂ de 60 mmHg coincide con el cambio en la pendiente de la disociación de la oxihemoglobina.

Fuente: tomado de Patiño JF. Gases sanguíneos: fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6a. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1998.

El contenido de oxígeno en la sangre arterial (CaO₂) será el resultado del oxígeno unido a la hemoglobina más el oxígeno disuelto:

$$CaO_2 = (1,39 \times Hb \times \%satO_2) + (PaO_2 \times 0,003)$$

Figura 4. Comportamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina



Fuente: tomado de Patiño JF. Gases sanguíneos: fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6a. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1998.

La cantidad de oxígeno entregada a los tejidos depende del contenido arterial de oxígeno y del gasto cardíaco. El consumo de oxígeno (VO₂), corresponde a la cantidad de oxígeno utilizada por los tejidos y es igual a la diferencia entre el oxígeno suministrado a nivel tisular y el medido en la sangre venosa mixta. La ecuación de Fick permite calcular el consumo de oxígeno(1,2,3):

$$VO_2 = (Q \times CaO_2) - (Q \times CvO_2)$$

Q: gasto cardíaco
CaO₂: contenido arterial de oxígeno
CvO₂: contenido de oxígeno en sangre venosa mixta

$$VO_2 = Q \times 1,39 \times Hb \times (satO_2 - SvO_2) \times 10^*$$

SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta
VO₂: consumo de oxígeno
* Para convertir los valores porcentuales en unidades por litro.

La presión de oxígeno tomada en la arteria pulmonar (sangre venosa mixta: PvO₂) es un indicador entre el balance de la oferta y la demanda de O₂ en el organismo:

$$PvO_2 = O_2 \text{ entregado} / O_2 \text{ consumido}$$

El oxígeno entregado depende de: **CaO₂ x Q**
El oxígeno consumido se calcula por la diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno: **(CaO₂ - CvO₂)**.

Se considera que la entrega de oxígeno a los tejidos es adecuada cuando la PVO₂ (presión de oxígeno en sangre venosa mixta) es >40 mmHg (satO₂ >40%)^(1,2,3).

Evaluación de la calidad del intercambio gaseoso:

El intercambio gaseoso se da a nivel alveolocapilar y nosotros medimos el resultado de este proceso en una muestra de sangre obtenida de una arteria periférica. En el análisis de dicha muestra, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) es menor que la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) calculada, a pesar de que la transferencia gaseosa se realiza por difusión desde una zona de mayor presión, el alvéolo, hacia una zona de menor presión, la sangre venosa que ingresa al capilar pulmonar hasta igualar dichas presiones. En teoría, la PAO₂ debería ser igual a la PaO₂. Esto sería cierto si tomáramos la muestra del extremo arterial del capilar pulmonar. Sin embargo, esto no es así, ya que la muestra de sangre arterial se toma de una arteria periférica, cuya composición es resultado de las desigualdades de la relación ventilación/perfusión que se dan normalmente a nivel pulmonar como consecuencia de los efectos de la fuerza de gravedad que influencia la distribución de la perfusión y de la relación presión/volumen pulmonar en las diferentes zonas del pulmón determinando una distribución desigual tanto de la ventilación como de la perfusión. Esta situación explica el 50% de la diferencia entre la PAO₂ y la PaO₂ (gradiente alveolo-arterial de oxígeno). El otro 50% es explicado por la existencia del cortocircuito anatómico. Las venas de Tebesio y las venas bronquiales desembocan directamente a la circulación arterial, sin haber pasado por los pulmones. Es sangre no oxigenada que contamina la sangre arterial. Dicho cortocircuito anatómico representa, en condiciones normales, entre el 3 y el 5% del gasto cardíaco. La magnitud de este gradiente alveolo arterial de oxígeno se modifica con la edad, fundamentalmente como consecuencia del incremento del volumen de cierre secundario a los cambios en las propiedades elásticas del parénquima pulmonar por el proceso de envejecimiento. El máximo gradiente de oxígeno

entre la PAO₂ y la PaO₂ esperado para la edad se puede calcular con la fórmula:

$$D(A-a)O_2 = \text{edad} + 4 / 4$$

Esto quiere decir que una persona de 60 años tendrá una máxima diferencia entre la PAO₂ y la PaO₂ esperada en condiciones normales sería:

$$60 \text{ años} + 4 / 4 = 16 \text{ mmHg.}$$

No sucede igual con el dióxido de carbono: la presión alveolar de CO₂ (PACO₂) es igual a la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) gracias a su gran solubilidad e instantánea difusión a través de la membrana y, no se ve afectada por el corto circuito anatómico ni por las desigualdades de la ventilación/perfusión^(4,5).

El objetivo fundamental del sistema respiratorio es garantizar la oxigenación de la sangre que, en presencia de un gasto cardíaco adecuado, asegure una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos, pero, además, permita la remoción del dióxido de carbono, producto del metabolismo celular⁽⁵⁾.

El intercambio de gases entre el aire alveolar y el capilar pulmonar depende fundamentalmente de la difusión y del equilibrio entre la ventilación y la perfusión pulmonar. El oxígeno proveniente de la atmósfera que respira el individuo llega al alvéolo y difunde hacia la sangre a través de la membrana alveolo capilar en virtud de la diferencia de presiones y las características de la membrana. El intercambio de oxígeno y de CO₂ depende de que llegue una cantidad de aire suficiente al pulmón (ventilación) y, que, además, llegue sangre suficiente con una distribución uniforme de ambos componentes (V/Q) para garantizar un adecuado intercambio gaseoso^(1,3,5).

La evaluación de la calidad del intercambio gaseoso es muy importante para definir la magnitud del compromiso respiratorio, la conducta a seguir con relación a la pertinencia del soporte ventilatorio, el pronóstico y la potencial causa del trastorno. No es lo mismo tener una PaO₂ de 70 mmHg con una FIO₂ de 21% que con una FIO₂ de 50%. Aunque la oxigenación es la misma, la calidad del intercambio gaseoso es muy diferente.

Ayudas diagnósticas

Interpretación de las variables respiratorias en la gasometría arterial

Los instrumentos más utilizados para evaluar el intercambio gaseoso son el gradiente o diferencia alveolo arterial de oxígeno $D(A-a)O_2$ y la relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FIO_2). Con ellos se pretende evaluar la calidad del intercambio gaseoso más allá del valor absoluto de la PaO_2 .

Como ya se mencionó, la diferencia alvéolo arterial de oxígeno es consecuencia de las alteraciones ventilación/perfusión normales relacionadas con el efecto de la fuerza de gravedad en la distribución de la ventilación/perfusión y del corto circuito anatómico. Esta medida de la diferencia alvéolo arterial de oxígeno $D(A-a)O_2$ refleja la calidad del intercambio gaseoso de una manera confiable en pacientes con una $FIO_2 < 50\%$. Para aquellos pacientes con suministro de $FIO_2 > 50\%$, el valor de la $D(A-a)O_2$ deja de ser confiable como indicador de la calidad del intercambio gaseoso. Por ello, en pacientes con $FIO_2 > 50\%$ se prefiere utilizar la PaO_2/FIO_2 como indicador de la calidad del intercambio gaseoso, advirtiendo que desconoce el componente relacionado con la ventilación alveolar reflejado en los niveles de CO_2 ($PaO_2/FIO_2 > 300$ mmHg [normal] y su reducción indica deterioro del intercambio gaseoso)(4,5).

En individuos sanos que reciben oxígeno al 100% sin embargo, como consecuencia de la eliminación del efecto de la diferencia ventilación/perfusión en el intercambio gaseoso por la hiperoxia, el gradiente alvéolo arterial depende exclusivamente del corto circuito. Se estima que por cada 1% de corto circuito se aumenta en 15 mmHg el gradiente alvéolo arterial de O_2 . Por lo tanto, en un individuo sano respirando una FIO_2 del 100%, con un corto circuito entre el 3 y el 5% del gasto cardíaco, el gradiente alvéolo arterial de O_2 debe estar entre 45 y 75 mmHg(1,3).

En la evaluación de la hipoxemia, la diferencia alvéolo arterial de oxígeno estimada puede ser útil para identificar el mecanismo fisiopatológico responsable de la misma. Existe hipoxemia con $D(A-a)O_2$ normal o aumentada. Cuando estamos en presencia de hipoxemia con gradiente alvéolo arterial de oxígeno aumentado, podemos inferir que hay compromiso en el intercambio gaseoso relacionado con alteraciones en la relación ventilación/perfusión, presencia de corto circuito o reducción en la difusión. Cuando el gradien-

te es normal, la causa de la hipoxemia no es consecuencia de una alteración en el intercambio gaseoso, sino de una reducción de la ventilación alveolar o en la presión inspirada de oxígeno, es decir, se da en presencia de una función pulmonar normal.

Las hipoxemias, por lo tanto, las podemos clasificar como:

Hipoxemia con gradiente alvéolo arterial de oxígeno normal

Es consecuencia de una reducción de la ventilación alveolar (hipoventilación alveolar) o de disminución en la presión inspirada de oxígeno (PIO_2).

Hipoventilación alveolar: se caracteriza por la presencia de hipoxemia con hipercapnia y diferencia alvéolo arterial de oxígeno normal. Refleja un problema de bomba con disminución de la ventilación alveolar (VA) por reducción de la ventilación minuto (VM) incapaz de remover el CO_2 producido o por incremento de la ventilación de espacio muerto (VD).

$$VA = VM - VD$$

Disminución de la presión inspirada de O_2 : recordemos que la PIO_2 depende de la composición del aire que respiramos, la cual no suele variar: 79% nitrógeno y 21% oxígeno, y de la presión barométrica que depende de la altitud. La hipoxemia relacionada con la vida en grandes alturas se caracteriza por una $D(A-a)O_2$ normal. El problema está dado por la disminución de la PIO_2 relacionada con una baja presión barométrica en presencia de una función pulmonar normal.

Hipoxemia con gradiente alvéolo arterial aumentado

Implica una alteración en los mecanismos de intercambio gaseoso. Puede ser consecuencia de tres mecanismos fisiológicos(1-5):

Alteración en la relación ventilación/perfusión (V/Q): es de lejos, la causa más frecuente de hipoxemia.

Tiene como característica que corrige con la administración de oxígeno a concentraciones elevadas.

Cortocircuito: se refiere a zonas pulmonares a las que no llega el aire, pero sí circulación pulmonar. Cuando el corto circuito es intrapulmonar, suele asociarse a enfermedades que se caracterizan por ocupación alveolar de elementos diferentes al aire como pueden ser agua (edema pulmonar, SDRA), sangre (hemorragia alveolar), exudado inflamatorio (neumonía) o material proteináceo (proteinosis alveolar). Por ello, su presentación radiológica característica es la presencia de infiltrados alveolares con broncograma aéreo. La hipoxemia relacionada con corto circuito tiene como característica su refractariedad al tratamiento con altas concentraciones de oxígeno.

Compromiso de la difusión: este mecanismo es una causa potencial de hipoxemia no significativa en la práctica clínica. Para que las alteraciones de la difusión sean causa de hipoxemia se requiere una reducción de la DLCO <15% del valor predicho y corrige fácilmente con la administración de suplemento de oxígeno.

Análisis de la presión de CO₂

La ventilación alveolar es el principal responsable de la PaCO₂, y su valor afecta a la PAO₂. Si la ventilación alveolar es insuficiente para remover el CO₂ producido, la presión alveolar de CO₂ se incrementará y provocará a su vez una reducción proporcional de la PACO₂ como se deduce claramente de la ecuación del gas alveolar:

$$PAO_2 = (PB - PH_2O) FIO_2 - PaCO_2/R$$

La PaCO₂ es reflejo de la eficiencia de la ventilación alveolar para garantizar la remoción del CO₂ producto del metabolismo celular. La PaCO₂ es directamente proporcional a la producción de CO₂ e inversamente proporcional a la ventilación alveolar:

$$PaCO_2 = VCO_2/VA$$

VCO₂: producción de CO₂

PaCO₂: presión arterial de CO₂

VA: ventilación alveolar

La hipercapnia es en general, un indicador de hipoventilación alveolar. Las alteraciones de la relación ventilación/perfusión pueden ser causa de hipercapnia en casos de muy grave desequilibrio y el cortocircuito por sí solo es una causa excepcional de aumento de los niveles de CO₂ en sangre arterial (**ver figura 5**). La PaCO₂ varía con la altitud como consecuencia de un incremento en los niveles de ventilación relacionados con la reducción de la presión inspirada de oxígeno por una menor presión barométrica. La respuesta adaptativa a la disminución de la PIO₂ es un incremento de la ventilación. Por ello, la PaCO₂ normal a nivel del mar es de 40 mmHg, pero en Medellín es de 35 mmHg y, en Bogotá cercana a 32 mmHg. Esa hiperventilación crónica determina una alcalosis respiratoria asociada a la reducción de los niveles de bicarbonato, con relación a lo observado a nivel del mar. De ahí que los niveles normales de bicarbonato en Medellín estén alrededor de 22 +/- 2 mEq/L y en Bogotá 20 +/- 2 mEq/L (**6,7**) (**ver tabla 3**).

La PaO₂ en Medellín es:

$$PaO_2 = (640 - 47) \times 0,21 - 35 \text{ mmHg} / 0,8$$

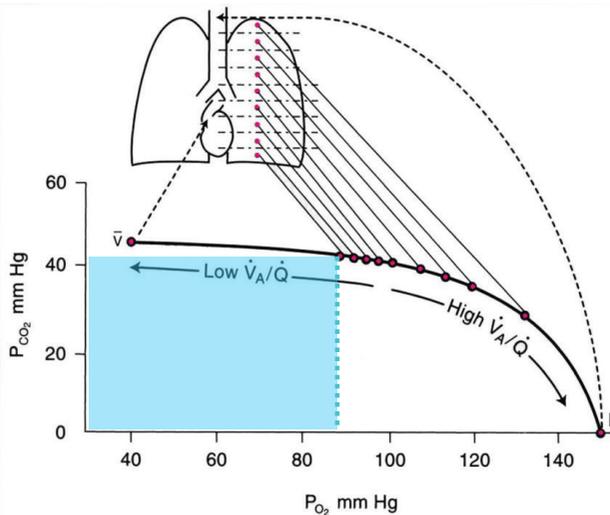
$$PaO_2 = 80,75 \text{ mm Hg}$$

Además, en virtud de la relación directa entre la cantidad de ácido carbónico que se encuentra disuelta en el plasma y en los líquidos corporales y la presión parcial del dióxido de carbono, la PaCO₂ es protagonista en la regulación del estado ácido-base.

A diferencia de lo que ocurre con el oxígeno, y debido a la gran solubilidad y facilidad de la difusión del CO₂, no existe gradiente alvéolo arterial de CO₂ por lo que la PACO₂ es igual a la PaCO₂.

La ventilación también interviene en el equilibrio ácido-base. La disminución del pH actúa estimulando los quimiorreceptores en el tallo cerebral con incremento de la ventilación minuto y de la eliminación del CO₂. También actúa en sentido contrario, con incremento de la PaCO₂ secundario a una reducción de la ventilación minuto (**8-10**).

Figura 5. Efecto de las alteraciones V/Q en la elevación de los niveles de PaCO₂



Fuente: adaptado de Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. N Engl J Med; 1982;307(13):786-97.

Conclusión

La juiciosa interpretación de las variables respiratorias contenidas en la información proporcionada por la gasometría arterial nos permite definir la existencia de hipoxemia y el compromiso de la entrega de oxígeno a los tejidos, la necesidad de la oxigenoterapia y sus metas, la interpretación fisiopatológica de las causas de la hipoxemia y el enfoque del tratamiento incluyendo la necesidad de soporte ventilatorio.

Espero que este capítulo los haya motivado para obtener información útil en la interpretación de la gasometría arterial, y que contribuya en la toma de decisiones razonables que beneficien a sus pacientes, especialmente aquellos en estado crítico.

Referencias bibliográficas

1. Patiño JF. Gases sanguíneos: fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6a. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1998.
2. Shapiro BA, Peruzzi WT. Manejo clínico de los gases sanguíneos. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1996.
3. West JB. Respiratory physiology. The essentials. Baltimore: Lippicott, Williams & Wilkins; 2004.
4. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. N Engl J Med; 1982;307(13):786-97.
5. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J. 2003;47:3s-14s.
6. Ortega H, Millan A, Mesa GE. Gasimetría arterial en población adulta sana de la ciudad de Medellín. Acta Med Colomb. 2002;27(2):98-102.
7. Restrepo J, Reyes P, Vásquez P, Ardila M, Díaz-Granados B. Gasimetría arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogotá. Acta Med Colomb. 1982;7(6):461-70.
8. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-Base disorders: a practical approach. Medicine (Baltimore). 1980;59(3):161-87.

9. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med 2014;371(15):1434-45.
10. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl J Med. 2014;371(19):1821-31.

Uroanálisis

Juliana Murillo Pérez

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Daniel Martínez Cañas

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El uroanálisis es una prueba clave para evaluar enfermedad renal, del tracto urinario y sistémica⁽¹⁾. Desde el punto de vista de los procedimientos médicos, la orina se ha descrito como una biopsia líquida, obtenida de forma indolora y para muchos es la mejor herramienta de diagnóstico no invasiva⁽²⁾. El análisis de la orina tiene dos componentes principales: las determinaciones fisicoquímicas y la revisión del sedimento urinario⁽³⁾.

Muestra de orina

Puede ser obtenida por micción espontánea, sonda vesical, punción con aguja, urostomía o recolección en recipientes especiales⁽⁴⁾.

En la técnica de recolección de la muestra espontánea de orina, se obtiene la orina de la mitad de la micción; la primera parte usualmente está contaminada con flora comensal de la uretra. Para disminuir la contaminación se deben tener en cuenta: lavar el introito alrededor de la uretra en las mujeres y el glande en los hombres solo con agua antes de orinar, esto disminuye el porcentaje de falsos positivos en los cultivos en el 20%, el uso de jabones y antisépticos no se recomienda porque puede afectar la viabilidad de las bacterias⁽⁴⁾.

La orina debe permanecer al menos 4 horas en la vejiga. Se debe evitar el ejercicio intenso 24 horas antes de la recolección para evitar la proteinuria, la hematuria y la cilindruria inducidas por el ejercicio. En las mujeres debe evitarse el análisis de orina durante la menstruación debido a la alta probabilidad de contaminación por sangre⁽¹⁾. La muestra debe llevarse lo más pronto posible al laboratorio y debe procesarse en las dos primeras horas después de haberse tomado para evitar la destrucción de leucocitos y eritrocitos, la proliferación de bacterias, la degradación bacteriana de la glucosa, el aumento del pH por la formación de amoníaco secundaria a la degradación bacteriana de la urea y la oxidación de la bilirrubina y del urobilinógeno, entre otras situaciones que dan resultados falsos positivos o negativos que frecuentemente inducen a estudios complementarios innecesarios. Cuando no es posible hacer el estudio dentro de las dos primeras horas, las muestras pueden ser conservadas en un recipiente bien cerrado a 4°C⁽²⁾.

Componentes del uroanálisis

Características Físicas

Aspecto: la orina normal es transparente. Puede ser turbia debido a una alta concentración de partículas, especialmente células, cristales y bacterias. Las causas más frecuentes de turbidez son: infección del tracto urinario, hematuria intensa y secreciones genitales⁽¹⁾.

Color: el color normal varía de amarillo pálido a ámbar. La mayoría de causas de coloración anormal se deben a efectos secundarios de medicamentos y comidas, también pueden ser signo de una condición patológica⁽⁵⁾.

Los cambios de color más frecuentes son causados por hematuria, hemoglobinuria o mioglobinuria (rosado, rojo, marrón o negro), bilirrubinuria (amarillo oscuro a marrón) y cristaluria masiva de ácido úrico (rosado)⁽¹⁾.

Dentro de las causas menos frecuentes se encuentran: la infección urinaria, principalmente por *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Providencia stuartii* o *Enterococcus* en pacientes con sonda vesical permanente (orina púrpura); orina blanca lechosa (quiluria), excreción en la orina de porfobilinógeno (porfirinuria) y orina roja, que se vuelve negra al ponerse de pie (alcaptonuria)⁽¹⁾.

Los principales fármacos responsables del color anormal de la orina son: rifampicina, fenazopiridina, fenitoína (amarillo-naranja a rojo); deferroxamina (rosado), cloroquina y nitrofurantoina (marrón), propofol y tintes azules de los alimentos (verde), azul de metileno (azul) y metronidazol, metildopa e imipenem (oscurecimiento en reposo). Entre los alimentos se encuentran la remolacha, en deficiencia de hierro (rojo) y carotenos (marrón)⁽⁵⁾.

Olor: la orina normal tiene un olor sui generis, de origen indeterminado. Las muestras con sobrecrecimiento bacteriano importante tienen un olor fétido, amoniacal, sin embargo, este hallazgo no es diagnóstico de infección urinaria. La ausencia de olor en la orina en los pacientes con falla renal aguda sugiere necrosis tubular aguda más que falla renal prerrenal. Los olores característicos de la orina se asocian con desórdenes primarios de los aminoácidos⁽³⁾.

Densidad: la densidad refleja el grado de concentración o dilución de una muestra de orina; es un indicador del estado de hidratación. Se mide en gravedad específica que se refiere a la comparación con el peso del agua siendo este 1, se expresa en unidades. El volumen de orina excretado y la concentración de solutos varía para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos⁽³⁾.

La densidad urinaria normal oscila entre 1.016 y 1.022 en 24 horas, sin embargo, el riñón tiene la capacidad de generar una densidad entre 1.003 y 1.035. La hipostenuria (densidad urinaria baja) se asocia con el uso de diuréticos, hiperaldosteronismo, diabetes insípida, enfermedad tubulointersticial e insuficiencia renal aguda (IRA). El aumento en la densidad se relaciona con deshidratación, glucosuria, insuficiencia adrenal, enfermedad hepática, falla cardíaca y el uso de medios de contraste. Cuando no hay variabilidad en la densidad (isostenuria) se sugiere daño renal y disrupción en la capacidad de concentración del riñón^(2,3).

Características químicas

La manera más común de evaluar las características químicas es con la tirilla reactiva. Esta contiene varios paneles (pH, glucosa, hemoglobina, albúmina, esterasa leucocitaria, nitritos, pigmentos biliares y cetonas), cada panel está impregnado con un reactante químico que detecta un hallazgo urinario específico. La lectura de esta tirilla puede hacerse a través de un método automatizado o manualmente. Las ventajas de las tirillas están en relación con la simplicidad, bajo costo y rapidez. Las desventajas incluyen: lectura de análisis semicuantitativos y susceptibilidad a la interferencia con otras sustancias. La sensibilidad y la especificidad difiere entre estudios y depende de la marca de tirillas utilizada⁽¹⁾.

pH: el pH sanguíneo se mantiene a expensas del pH urinario, los hidrogeniones se secretan en forma de iones de amonio, fosfato, sulfato y ácidos débiles, hay una reabsorción de bicarbonato en los túbulos renales. La orina es capaz de lograr una concentración de hidrogeniones 1.000 veces mayor a la sangre, el rango de pH oscila entre 4,5 y 8,0⁽⁶⁾. Este se determina mediante una tirilla que cubre el rango de pH de 5,0 a 8,5 o 9,0, con intervalos de 0,5, lo que limita la precisión. Además, se observan desviaciones significativas del pH verdadero para valores por debajo de 5,5 y por encima de 7,5, lo que condiciona la interpretación de los resultados⁽¹⁾.

El pH se modifica de acuerdo al momento del día, la dieta, el estado de salud y los medicamentos. Las causas comunes

de orina alcalina son alcalosis metabólica y alcalosis respiratoria, vómito prolongado, ITU por bacterias productoras de ureasa y el consumo de vegetales y frutas. Las causas comunes de orina ácida son diabetes mellitus, diarrea grave, inanición, acidosis metabólica y dieta con alto consumo de proteínas y arándanos(6).

Sangre: la hematuria es una manifestación de sangrado en cualquier sitio del tracto urinario. Puede ser causada por varios factores incluyendo los tumores, el trauma, la glomerulonefritis, la pielonefritis, los cálculos y los trastornos en la coagulación. La detección de sangre o glóbulos rojos en la tirilla reactiva se hace a través de la actividad de la peroxidasa de la hemoglobina. La mioglobina es capaz de producir la misma reacción al igual que una alta carga de bacterias con actividad de peroxidasa (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*), lo que genera falsos positivos; por esta razón, el hallazgo de sangre en la tirilla reactiva debe confirmarse con el recuento de eritrocitos en el sedimento urinario. El consumo de ácido ascórbico y el pH urinario bajo evita la lisis de los eritrocitos, produciendo falsos negativos. La hemoglobinuria es menos común y está en relación con el trauma, las reacciones transfusionales, las quemaduras, la intoxicación y la lisis de eritrocitos en el tracto urinario. La mioglobinuria está asociada con los traumas por aplastamiento y las lesiones musculares(7).

Glucosa: la excreción de cantidades pequeñas de glucosa en la orina es normal. La glucosa se filtra libremente a través de la membrana basal glomerular y se reabsorbe en su mayoría en los túbulos. La glucosuria se detecta con glucemias >180 mg/dL, valor que excede la capacidad de reabsorción renal. La diabetes mellitus es la causa más común; sin embargo, también puede ser vista en patologías del SNC, renales, hepáticas, inanición, obesidad y con el uso de algunos diuréticos y anticonceptivos(7). El ácido ascórbico y las bacterias pueden producir falsos negativos.

Proteínas: normalmente se excretan 150 mg/día de proteínas en la orina. Son la combinación de proteínas de alto y bajo peso molecular(4). La mayor parte de estas corresponde a la albúmina, las demás son proteínas plasmáticas (α , β y γ globulinas)(3).

La detección de una cantidad anormal de proteínas en la orina es un indicador importante de enfermedad renal debido a que las proteínas tienen una tasa de reabsorción tubular máxima baja y el aumento en la filtración de estas satura rápidamente el mecanismo de reabsorción(3).

La proteinuria funcional es <500 mg/día y puede verse en varias situaciones como deshidratación, ejercicio extenuante, falla cardíaca, exposición al frío y fiebre. La proteinuria intermitente se puede ver en algunos pacientes con función renal normal; estos deben tener seguimiento para verificar otros hallazgos indicativos de enfermedad renal(3).

Hay varios métodos para evaluar la proteinuria, entre ellos se encuentran: la tira reactiva de albúmina, la relación BUN/creatinina y la medición de proteínas en orina de 24 horas. La medición de albúmina con tira reactiva hace parte de la evaluación química del uroanálisis; esta se basa en el cambio del pH proporcional a la concentración de albúmina. El límite para la detección de albúmina es de 250 a 300 mg/dL. La tira reactiva proporciona una medida semicuantitativa de albúmina en orina que se expresa en una escala de 0 a +++++, no realiza la medición de proteínas tubulares o cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Esta prueba se sugiere solo para tamizaje de proteinuria(1).

Esterasa Leucocitaria: evalúa la presencia de leucocitos basándose en la actividad de la indoxilesterasa liberada a partir de los granulocitos de neutrófilos lisados (1).

La prueba es útil cuando hay síntomas sugestivos de ITU, recuentos de bacterias >105 UFC/mL y cuando se combina con la prueba de nitritos, con sensibilidad del 84%, especificidad del 98,3%, VPP del 84% y VPN del 98,3%(2).

Los resultados falsos negativos están en relación con el consumo de vitamina C, glucosuria, proteinuria >5 g/dL, antibióticos y aumento en la densidad urinaria, ya que evita la lisis de los leucocitos. Cuando se usa formaldehído como conservante y en presencia de algunos antibióticos en orina pueden producirse falsos positivos(1).

Nitritos: los patógenos más comunes del tracto urinario tienen la habilidad de reducir los nitratos a nitritos. La prue-

ba de medición de nitritos tiene la ventaja de ser una prueba rápida y económica para el diagnóstico de ITU, sin embargo, no debe sustituir el análisis microbiológico(7).

Bilirrubina y urobilinógeno: ambas pruebas son indicativas de disfunción hepática, obstrucción biliar o anemia hemolítica, según el contexto clínico(2).

Cetonas: son producto del metabolismo de los lípidos, normalmente no están en la orina. Las tirillas detectan el ácido acético. La cetonuria está relacionada con la diabetes mal controlada, también se ve en el embarazo, las dietas libres de carbohidratos y la inanición(8).

Sedimento urinario: el examen microscópico del sedimento es parte indispensable del uroanálisis. La identificación de cilindros, células, cristales y microorganismos ayuda a dirigir los diagnósticos(2). Por ejemplo, una IRA prerrenal por depleción de volumen con cilindros hialinos en el sedimento indican tratamiento con líquidos, una glomerulonefritis con un sedimento urinario activo e IRA en un paciente con lupus, puede llevar al inicio de terapia con esteroides y a la realización de una biopsia renal, una nefritis intersticial aguda en un paciente con IRA, piuria estéril y cilindros leucocitarios después de la exposición a un fármaco, puede llevar a la suspensión del mismo, biopsia renal e inicio de esteroides(9).

La microscopía estandarizada de campo brillante es la técnica más utilizada. Los componentes no solubles de la orina se aíslan mediante centrifugación, el supernadante es decantado y el sedimento es resuspendido en el líquido remanente, de este se transfiere una gota a una placa de vidrio limpia y se aplica un cubre objeto para ser analizada en el microscopio(2,9). En individuos sanos se excretan algunos eritrocitos, leucocitos, células y cilindros. Su número puede aumentar en individuos normales después del ejercicio y la exposición al frío.

Células

Células procedentes del tracto urinario

Es habitual encontrar algunas células derivadas de la descamación del tracto urinario de acuerdo con el epitelio donde se originan:

- **Células tubulares o renales:** se derivan del epitelio que recubre los túbulos proximal, distal y colector (0 a 2 células/CAP) y su aumento se asocia con daño tubular (necrosis tubular aguda y pielonefritis).
- **Células de transición:** se derivan de epitelios que recubren el tracto urinario desde la pelvis renal hasta la porción superior de la uretra y su presencia aumentada, usualmente con leucocitosis, sugiere inflamación del tracto urinario. Si se presentan en acúmulos son sospechosas de un proceso maligno entre la pelvis renal y la vejiga.
- **Células pavimentosas o escamosas:** son grandes, con bordes irregulares, núcleo pequeño y citoplasma granular fino, se derivan de los epitelios que recubren la porción inferior de la uretra y la vagina. El aumento de estas células en la orina de la mujer es sospechosa de contaminación de la muestra, por lo que debe repetirse antes de la interpretación clínica(2).

Células procedentes de la sangre

Los eritrocitos y leucocitos que se observan en el sedimento urinario pueden proceder de cualquier sitio del tracto urinario, desde el glomérulo hasta la uretra:

- **Eritrocitos:** la hematuria se observa en muchas condiciones clínicas. Frecuentemente se asocia con contaminación con sangre menstrual. El ejercicio también puede ser una causa autolimitada (aproximadamente 2 días). Los glóbulos rojos que ingresan al sistema genitourinario a través de la membrana glomerular se deforman al pasar a través de los túbulos y se denominan glóbulos rojos dismórficos. La hematuria originada en los riñones se acompaña característicamente de eritrocitos dismórficos, lo que los convierte en indicador importante de hemorragia intrarrenal, otros hallazgos que sugieren hematuria glomerular son los cilindros hemáticos y más de 5% de acantocitos(7). Aunque la microhematuria se define como la presencia de >3 glóbulos rojos/CAP en un sedimento de orina, no existe un límite inferior seguro por debajo del cual se pueda excluir una enfermedad significativa(10). La distinción entre hematuria glomeru-

lar y no glomerular es fundamental en la evaluación de pacientes con microhematuria aislada, en los que es importante decidir si se necesita un estudio nefrológico o urológico(1). Las formas raras de eritrocitos en orina incluyen: células falciformes, eliptocitos, esferocitos, dacriocitos. El hallazgo de dichas células refleja su presencia en la circulación(11).

- **Leucocitos:** un número incrementado de leucocitos en orina es indicativo de estado inflamatorio, generalmente debido a una ITU, también pueden ser resultado de la contaminación de la orina por secreciones genitales, en cuyo caso también se observan células epiteliales(1,7). Aunque en la orina normalmente hay algunos leucocitos (0 a 4/CAP), la mayoría son PMN. La piuria es importante en enfermedades inflamatorias agudas de vías urinarias, como en la uretritis, la cistitis y la pielonefritis. También pueden verse en procesos febriles y tumores de las vías urinarias. En caso de que se observe piuria estéril debe pensarse en tuberculosis o en uretritis por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycoplasma ssp.*(4).

Los *neutrófilos* se encuentran a menudo en: nefritis intersticial aguda, nefritis intersticial crónica y glomerulonefritis proliferativa, en combinación con hematuria. La presencia de linfocitos puede verse en el rechazo

celular agudo en los receptores de aloinjerto renal, también son un hallazgo típico en quiluria. Con respecto a los macrófagos, en pacientes con síndrome nefrótico, pueden estar llenos de gotas de lípidos, que aparecen como *cuerpos de grasa ovalados*. Se han encontrado macrófagos en pacientes con glomerulonefritis activa(1). La *eosinofilia* debe ser estudiada con coloración de Hansen, es poco específica y se puede encontrar en nefritis intersticial aguda alérgica y otras patologías como glomerulonefritis aguda, nefropatía por IgA, pielonefritis crónica, rechazo agudo de aloinjerto renal y de páncreas, uropatía obstructiva, prostatitis, cistitis eosinofílica por *Schistosoma haematobium*, cáncer de vejiga, síndrome Churg-Strauss y embolismo de colesterol en el riñón(2).

Cilindros

Son estructuras que se forman por la precipitación de la mucoproteína de Tamm-Horsfall y el contenido del lumen del túbulo renal. Se forman en el túbulo contorneado distal o en el túbulo colector en periodos de concentración o estasis o cuando el pH urinario es bajo. Cuando este último es alcalino se inhibe su formación. La forma del cilindro localiza el sitio específico del tracto urinario donde ocurre la enfermedad(8) **(ver tabla 1)**.

Tabla 1. Cilindros urinarios y condiciones patológicas asociadas

Tipo de cilindro	Composición	Condiciones asociadas
Hialino	Mucoproteínas	Pielonefritis, ERC Puede ser un hallazgo normal
Eritrocitario	Glóbulos rojos	Glomerulonefritis Puede ser normal en quienes practican deportes de contacto
Leucocitario	Glóbulos blancos	Pielonefritis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, proceso inflamatorio renal
Epitelial	Células del túbulo renal	Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, eclampsia, síndrome nefrótico, intoxicación por metales pesados, enfermedad renal

Tipo de cilindro	Composición	Condiciones asociadas
Granular	Varios tipos de células	Enfermedad renal avanzada
Céreo	Varios tipos de células	Enfermedad renal avanzada
Graso	Células tubulares renales cargadas de lípidos	Síndrome nefrótico, enfermedad renal, hipotiroidismo
Mixto	Varios tipos de células	Enfermedad renal terminal

Fuente: tomado de Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician. 2005;71(6):1153-62.

Cristales

La formación de cristales en la orina tiene varios mecanismos, entre ellos, la ingesta insuficiente de agua, la disminución en su excreción y la disminución en la solubilidad de las sustancias cristalogénicas en la orina que llevan a la concentración de estas, con la formación subsecuente de cristales y su crecimiento. Hay varios cristales que pueden visualizarse en la orina humana: oxalato, fosfato y ácido úrico, que se ven en los cálculos urinarios. Los cálculos de calcio son los más comunes (75%), pueden ser formados por oxalato de calcio, fosfato de calcio o en combinación, la mayoría son mixtos⁽¹²⁾.

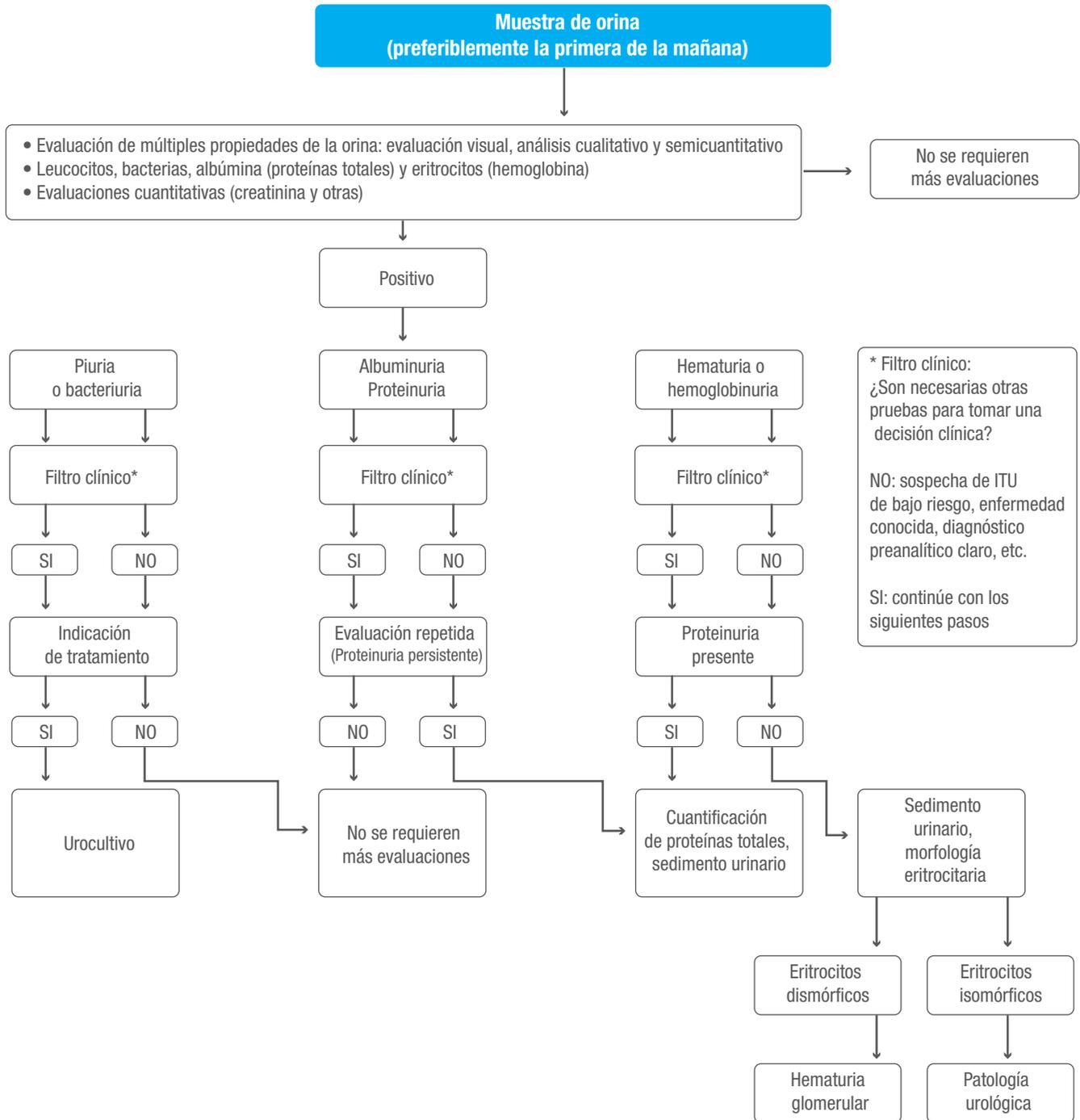
Microorganismos

Las bacterias son un hallazgo frecuente en relación con una mala técnica de recolección de la muestra de la orina. Se debe sospechar ITU si hay síntomas sugestivos y se encuentran bacterias en asociación con leucocitos (>5 CAP). Otros microorganismos como *Cándida spp.*, *Trichomonas vaginalis* y *Enterobius vermicularis* están presentes como contaminantes derivados de las secreciones genitales⁽¹⁾.

Aplicabilidad clínica

El siguiente algoritmo propone un abordaje diagnóstico y terapéutico de acuerdo a los hallazgos más representativos del parcial de orina. Es importante tener en cuenta que cada parámetro debe ser analizado en el contexto de un ejercicio clínico adecuado (**ver figura 1**).

Figura 1. Revisión de uroanálisis para población general de pacientes



Fuente: tomado y adaptado de European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2000;231:1-86.

Referencias bibliográficas

1. Fogazzi GB, Garigali G. Urinalysis. En: Johnson R, Feehally J, Floege J, editores. Comprehensive clinical nephrology. Filadelfia, PA: Elsevier; 2019. p. 39-52.
2. Campuzano G, Arbelaez M. Uroanálisis: más que un examen de orina. Med y Lab. 200;12(11-12):511-56.
3. Riley R, McPherson R. Basic examination of urine. En: Riley R, McPherson R, editores. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. St. Louis, MO: Elsevier; 2016. p. 442-480.e3.
4. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2000;231:1-86.
5. Aycock RD, Kass DA. Abnormal urine color. South Med J. 2012;105(1):43-7.
6. Cook JD, Strauss KA, Caplan YH, Lodico CP, Bush DM. Urine pH: the effects of time and temperature after collection. J Anal Toxicol. 2007;31(8):486-96.
7. Echeverry G, Hortin GL, Rai AJ. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. Methods Mol Biol. 2010;641:1-12.
8. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician. 2005;71(6):1153-62.
9. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. Am J Kidney Dis. 2015;66(5):748-55.
10. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol. 1989;141(2):350-5.
11. Tesser Poloni JA, Bosan IB, Garigali G, Fogazzi GB. Urinary red blood cells: not only glomerular or nonglomerular. Nephron Clin Pract. 2012;120(1):c36-41.
12. Fazil Marickar YM, Lekshmi PR, Varma L, Koshy P. Elemental distribution analysis of urinary crystals. Urol Res. 2009;37(5):277-82.

Enfoque del paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV

Camilo Cáceres Galvis

Residente de medicina interna, Universidad de Antioquia

Introducción

El abordaje y el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) continúa siendo una de las principales dificultades tanto para los médicos de atención primaria como para el personal más experimentado. Este fenómeno puede ser explicado por los grandes avances en el conocimiento de la enfermedad en los últimos 35 años.

El presente capítulo pretende brindar al médico de atención primaria las herramientas iniciales para realizar el diagnóstico precoz y el manejo oportuno e integral, buscando como resultado el control en la epidemia de la enfermedad y el impacto positivo sobre la morbimortalidad de los pacientes.

Epidemiología

Para el 2015, se estimaba que existían alrededor de 38,8 millones de personas en el mundo que padecían de HIV/SIDA. La epidemiología de la enfermedad ha tenido una serie de cambios en los últimos años a raíz de las diferentes estrategias para el control de la transmisión, los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. A nivel global se ha disminuido la incidencia (de 3,3 millones en 1997 a 2,3 millones de casos al año en 2012) y la mortalidad (de 1,8 millones en 2005 a 1,2 millones en 2015), no obstante, incremento en la prevalencia de la

enfermedad (de 31 millones en 2002 a 38,8 millones en 2015), esto último, explicado por la mayor sobrevivencia de las personas infectadas con el virus⁽¹⁻³⁾.

Actualmente, nuestro país cataloga el HIV como una epidemia concentrada, lo cual significa que la prevalencia en la población general es <1%, pero >5% en personas consideradas de alto riesgo. De acuerdo a los registros hasta el 31 de enero de 2017 se registraron 82.856 personas diagnosticadas con infección por HIV, siendo el 74,6% hombres (relación hombre-mujer 3:1), en su mayoría entre los 25 y 49 años (media de 39 años). Son Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca las entidades territoriales con mayor número de reportes⁽⁴⁾.

Tamización

Entre el 12 y el 55% de las personas que están infectadas no conocen su diagnóstico, es por ello, que se debe enfocar el esfuerzo en hacer un diagnóstico oportuno, con el fin de incrementar la cantidad y la oportunidad en la detección de los casos, controlar la transmisión, facilitar el acceso a la terapia antirretroviral (TAR) y el seguimiento de manera precoz. Del mismo modo, otro objetivo de la tamización debe ser la asesoría, para prevenir la adquisición de la infección en personas seronegativas^(3,4).

Desde el 2016, el centro para el control y la prevención de infecciones (CDC, por sus siglas en inglés) recomienda realizar una prueba de HIV a todas las personas sexualmente activas entre los 13 y los 64 años, al menos una vez dentro de su evaluación médica de rutina, en tanto la prevalencia local de la infección no diagnosticada sea >0,1%. No obstante, dado que no siempre se conoce dicha prevalencia (como sucede en nuestro medio), se recomienda la detección de manera voluntaria hasta que la tasa de detección sea <0,1%. Adicionalmente, el CDC también propone una estrategia llamada *optar por no*, la cual significa que la autorización para realizar la prueba se encuentra implícita en el consentimiento de la atención en salud (sin requerir un consentimiento adicional), a menos que después de ser informado el paciente, decline explícitamente de su realización. En nuestro medio no existe una recomendación clara al respecto, por lo que debemos ceñirnos a los protocolos de cada institución(3).

Este cambio en la detección fue justificado parcialmente por el fracaso de la búsqueda basada únicamente en factores de riesgo. Se comprobó que la mitad de las personas eran detectadas de manera tardía y, que entre el 10 y el 25% de las personas desconocían los factores de riesgo, no estaban dispuestos a divulgarlos o no había un adecuado interrogatorio(3).

Todas las personas que tienen factores de riesgo deben ser tamizadas (**ver tabla 1**), al igual que las personas que tuvieron sexo con personas que desconocen su estado de HIV, quienes iniciarán tratamiento para tuberculosis, hepatitis B o C; víctimas de abuso sexual, todas las mujeres embarazadas como parte del control prenatal o quienes se presenten en trabajo de parto y desconozcan su estado de HIV. También se deben tamizar los recién nacidos expuestos a HIV *in útero*, las personas que usan profilaxis pre y post exposición, quienes tengan exposición (ocupacional o no ocupacional) a una fuente con sangre o fluidos corporales, o como parte del estudio de pacientes con síntomas

o signos que orienten a esta condición (constitucionales, con trombocitopenia o leucopenia inexplicadas, con neoplasias o infecciones asociadas al HIV, con procesos infecciosos graves como neumonías o tuberculosis)(2,3).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a infección por HIV

Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
Usuarios de drogas intravenosas (uso actual o previo)*
Relaciones sexuales no protegidas con múltiples parejas
Intercambio de sexo por dinero, drogas o mercancías*
Sexo anal receptivo (independiente de su orientación sexual)
Relaciones sexuales con personas infectadas
Bisexuales
Tratamiento para otras enfermedades de transmisión sexual
Trasfusión de hemoderivados entre 1978 y 1985 (trauma, hemofilia, etc.)

*También tienen riesgo las parejas.

Fuente: Feinberg J, Keeshin S. Management of newly diagnosed HIV infection. Ann Intern Med. 2017;167(1): ITC1-ITC16.

También debe existir un bajo umbral para realizar controles en quienes los resultados fueron negativos, pero tienen factores de riesgo (**ver tabla 2**).

Ayudas diagnósticas

Enfoque del paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV

Tabla 2. Tiempo en el que se debe repetir la tamización en pacientes seronegativos

Factor de riesgo	Tamización de control
HSH	3 a 6 meses
Otros factores de riesgo para HIV	Anualmente
Gestantes con factores de riesgo	Tercer trimestre*
Sin factores de riesgo	De acuerdo a criterio clínico cada 3 a 5 años (si la prevalencia de HIV-1 es <1%)

*Para detectar seroconversión durante el embarazo.

Fuente: tomado de Maartens G, Celum C, Lewin S. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258-71.; Feinberg J, Keeshin S. Management of newly diagnosed HIV infection. *Ann Intern Med*. 2017;167(1): ITC1-ITC16.

Interpretación de las ayudas diagnósticas

Inmunoensayos (ELISA): las ayudas diagnósticas en HIV han evolucionado notablemente durante las últimas décadas, y para tener una adecuada interpretación debemos conocer el comportamiento de los marcadores serológicos. Una vez ocurre la infección puede haber bajos niveles de RNA en suero, sin embargo, ningún marcador virológico logra identificarse de forma constante durante los primeros 10 días. A esta fase se le conoce como periodo de eclipse. Tras el décimo día después de la infección, los valores de RNA viral séricos se incrementan hasta niveles perceptibles por pruebas de detección de ácidos nucleicos (50% al día 12), alcanzando su pico entre los días 20 a 30.

Tras 4 a 10 días de dicha detección, los niveles de antígeno p24 (Ag-p24) inician su ascenso y logran ser detectados por pruebas de ELISA de cuarta generación. No obstante, esta elevación es transitoria, ya que a medida que avanza la respuesta inmune (alrededor del día 50) se producen anticuerpos que se unen a este antígeno (formando complejos inmunes), lo que altera la capacidad de

detección de la prueba. La aparición de estos anticuerpos se da alrededor de 3 a 4 días posterior a la del Ag-p24 (o 10 a 13 días tras la aparición del RNA viral), los cuales inicialmente son de isotipo IgM y que pueden ser detectados por ELISA de tercera o cuarta generación. Finalmente, se da un cambio de isotipo a anticuerpos IgG, el cual perdura durante todo el curso de la infección. Los anticuerpos IgG pueden ser detectados por ELISA de primera y segunda generación, con buena sensibilidad y especificidad en infecciones crónicas. Por el contrario, la sensibilidad durante las infecciones agudas cambia entre los diferentes tipos de pruebas y en función del tiempo de evolución de la infección. Las pruebas de cuarta generación permiten un diagnóstico más temprano de la infección, comparado con las otras generaciones que tienen un periodo de ventana más prolongado. Las características de las pruebas se muestran en la **tabla 3**(5,6,11).

Este comportamiento de las pruebas se describe principalmente en HIV-1. Debemos tener en cuenta que la detección de anticuerpos para el HIV-2 también se realiza con Elisa de tercera y cuarta generación(5,6,11).

Tabla 3. Pruebas de inmunoensayo disponibles para la detección de HIV

Generación	Capacidad de detección	Periodo de ventana	Limitaciones
Primera generación (1G)	Anticuerpos IgG contra HIV-1	6 a 8 semanas	Reacción cruzada con antígenos proteicos celulares. No detecta anticuerpos IgM, anticuerpos HIV-2 o antígenos
Segunda generación (2G)	Anticuerpos IgG contra HIV-1 (con mejor sensibilidad) y VIH -2	5 a 7 semanas (se acorta en una semana)	No detecta anticuerpos IgM o antígenos
Tercera generación (3G)	Anticuerpos IgG e IgM para HIV-1 y 2	3 semanas	No detecta antígenos
Cuarta generación (4G)	Anticuerpos (igual que 3G) y antígenos (p24 de HIV-1)	2 semanas (antes de la seroconversión)	No detecta la infección en fases tempranas (previas a antigenemia)

Fuente: tomado y adaptado de Branson B, Owen S, Wesolowski L, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, Pentella MA. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories; 2014.

Las pruebas de cuarta generación son las de mayor precisión disponible (S: >99,7% y E: >99,3%), eliminando la necesidad de realizar pruebas *confirmatorias* como el Western Blot. Estas características de la prueba permiten hacer el diagnóstico en más del 80% de las infecciones agudas, que de otro modo requerirían carga viral. El CDC recomienda las pruebas de cuarta generación como primera prueba de tamización(3,5,6).

La carga viral obtenida por PCR en tiempo real es otro

método diagnóstico, esta debe ser usada solo en caso de sospecha de infección aguda. Por el contrario, se debe tener en cuenta que en la infección crónica existe la posibilidad de haber cargas virales bajas (<5.000 copias/mL) cuyos resultados se pudieran interpretar como falsos negativos. La carga viral que se realiza de manera convencional en los laboratorios es para el HIV-1. En caso de sospechar una infección por HIV-2 (**ver tabla 4**), deben solicitarse los paraclínicos (detección de antígenos por Elisa, carga viral, etc.) en laboratorios de referencia(5,6).

Tabla 4. Claves clínicas y paraclínicas para sospechar infección por HIV-2

Clínicas	Paraclínicas
<p>Procedente de área endémica (África occidental*) quien se presente con una infección oportunista o una condición asociada a SIDA, con pruebas negativas para HIV-1.</p> <p>Pruebas positivas para HIV-1 con carga viral indetectable, y CD4 en descenso a pesar de TAR.</p>	<p>Seropositivo sin TAR, con carga viral baja o indetectable.</p> <p>Seropositivo cuyo Western Blot sea reportado como indeterminado.</p> <p>Seropositivo que no se pueda genotipificar en las pruebas de resistencia.</p>

*Africa occidental: Benín, Burkina-Faso, Cabo Verde, Costa de Marfil, Gambia, Ghana, Guinea, Liberia, Malí, Mauritania, Nigeria, Senegal, Sierra Leona y Togo.

Fuente: tomado de Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. Clin Infect Dis. 2013;57(5):712-8.

Ayudas diagnósticas

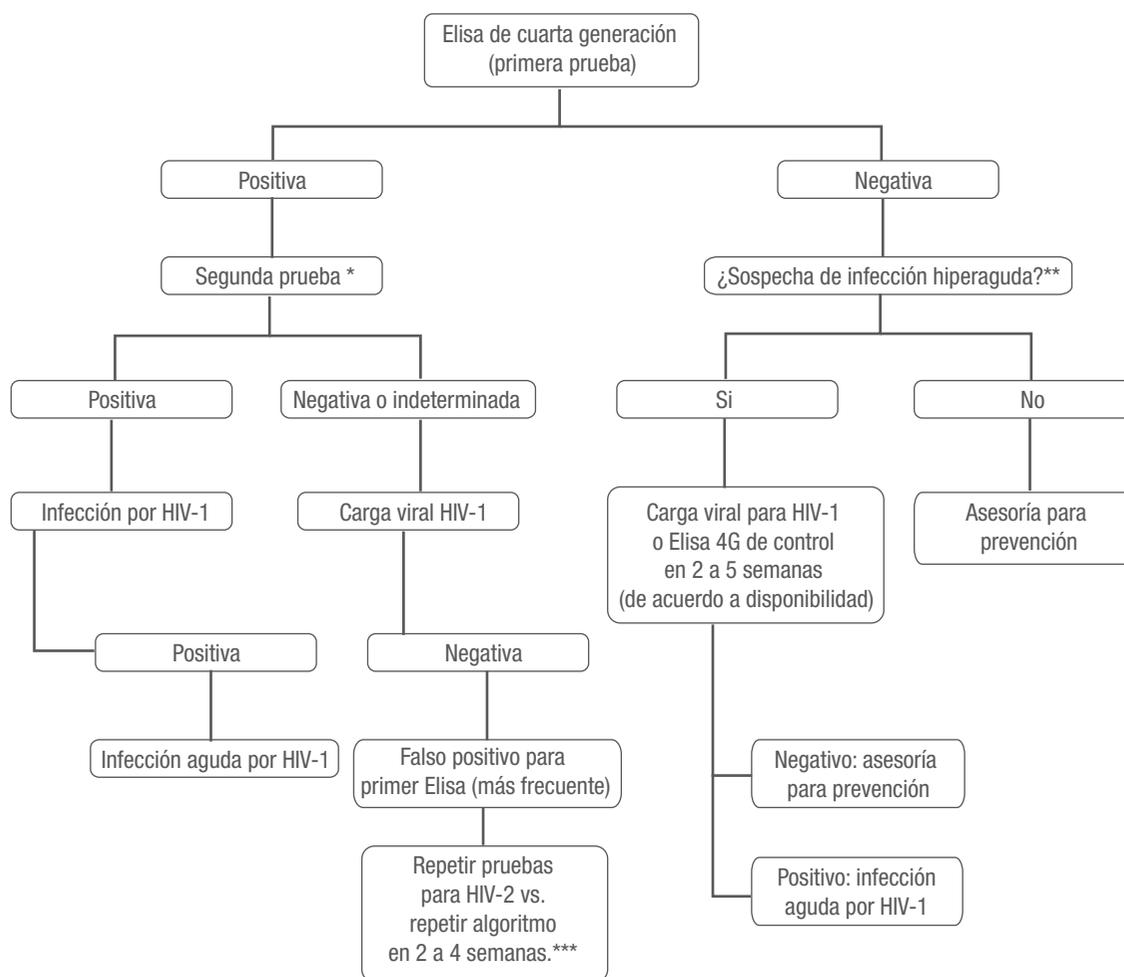
Enfoque del paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV

Existen otras pruebas conocidas como pruebas rápidas, dada la posibilidad de arrojar resultados entre 20 y 30 minutos. A pesar de tener una muy buena sensibilidad y especificidad por la detección de los anticuerpos (HIV-1 y

2) y el antígeno p24, aún no existen datos para recomendarlo como prueba inicial y, todo resultado positivo debe ser corroborado con un Elisa de cuarta generación^(3,5).

En la **figura 1**, se ilustra el algoritmo diagnóstico para la infección.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la infección por HIV



*La segunda prueba varía de acuerdo a la fuente consultada, el CDC recomienda la prueba de diferenciación de HIV-1/HIV-2, mientras que la guía colombiana acepta Elisa de 3G o 4G.

** Claves clínicas que pudieran orientar a una infección hiperaguda o muy temprana: factores de riesgo para HIV, exposición

reciente, síndrome similar a mononucleosis, úlceras genitales, adenopatías, entre otras. Del 10 al 50% pueden ser asintomáticos.

*** Aunque la infección por HIV-2 es poco frecuente, se debe tener una sospecha basado en los factores de riesgo, especialmente la procedencia.

Fuente: adaptado de Feinberg J, Keeshin S. Management of newly diagnosed HIV infection. Ann Intern Med. 2017;167(1):ITC1-ITC16.; Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. Clin Infect Dis. 2013;57(5):712-8.

Sospecha de infección aguda con pruebas negativas y discordancia en los resultados

Durante los primeros 14 días de la infección, las pruebas de cuarta generación pueden arrojar resultados negativos o indeterminados, sin embargo, durante este periodo (tras el día 10), la carga viral en sangre es muy elevada, por eso, ante la sospecha clínica (factores de riesgo y síndrome mononucleósico o infección viral), el examen de elección debe ser la detección de RNA por PCR. La seroconversión del 99,9% de los pacientes ocurre tras 2 a 6 semanas de la infección de acuerdo a la prueba de ELISA utilizada, por lo cual un examen de control pudiera ser una alternativa en quienes no dispongan del recurso de la carga viral. Se debe aconsejar al paciente no tener relaciones sexuales durante la fase aguda de la enfermedad por el alto riesgo de transmisión^(3,10,11) (ver figura 1).

Una vez se haya confirmado el diagnóstico, se debe brindar una asesoría adecuada, tratando de abordar temas como el estigma y el temor a la divulgación de su enfermedad.

Abordaje Inicial

Los principales objetivos una vez se ha confirmado la infección son la asesoría con respecto al proceso de enfermedad, limitar el riesgo de transmisión, detección de enfermedades asociadas al HIV, inicio precoz de la TAR, al igual que asegurar que haya buena red de apoyo y, la construcción de una relación de confianza entre el paciente, el cuidador y el personal de salud.

Inicialmente se debe hacer una historia clínica completa (sin olvidar la revisión por sistemas) y un examen clínico acucioso, con el fin de determinar comorbilidades, el grado de compromiso sistémico por la infección y la presencia de enfermedades relacionadas (neoplasias e infecciones oportunistas). Se debe procurar determinar la fecha del contagio (pruebas previas negativas, síndrome retroviral agudo, conductas sexuales de riesgo, etc.), la vía de transmisión, los antecedentes tales como enfermedades hepáticas, enfermedad gastrointestinal, neuropatía, enfermedad renal crónica, osteoporosis, enfermedades psiquiátricas, fármacos (incluyendo herbales), dislipidemia, diabetes o enfermedad cardiovascular (o riesgo), que pudieran modificar la elección del tratamiento dadas las interacciones medicamentosas o la afectación de órganos por toxicidad asociada a antirretrovirales. Deben tenerse en cuenta, además, los antecedentes infecciosos como la historia de varicela, infección por herpes zoster, tuberculosis activa (o exposición), ITS, anormalidades en la citología cervicouterina o anal, así como viajes a zonas de infecciones endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, etc.), que definirán una búsqueda activa de coinfecciones y, el inicio de medidas terapéuticas o preventivas de acuerdo a cada caso en particular^(8,9).

En nuestro medio es muy importante indagar sobre la presencia de tuberculosis pulmonar activa, lo cual puede hacerse indagando sobre cuatro síntomas: tos (sin importar la duración y donde no haya otra causa evidente), fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. De acuerdo a un metaanálisis referenciado por las guías de la OMS, en caso de ser negativas es muy poco probable una infección activa y, por tanto, el estudio a seguir sería una prueba de tuberculina o IGRA (tuberculosis latente)^(9,12).

Ayudas diagnósticas

Enfoque del paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV

En cuanto al examen físico debemos buscar hallazgos relevantes como, por ejemplo: púrpura, sarcoma de Kaposi, herpes cutáneo, molusco contagioso, condilomas, linfadenopatías localizadas o generalizadas, ictericia, leucoplasia oral pilosa, candidiasis oral o faríngea, aftas orales, hepato o esplenomegalia, masas abdominales, úlceras genitales, entre otros. También se debe hacer examen cardiopulmonar y neuropsiquiátrico completo⁽⁹⁾.

En la tabla 5 encontraremos los paraclínicos que se deben realizar al momento del diagnóstico, al igual que después del inicio o tras modificaciones en la TAR, con el fin de comprobar la eficacia de la TAR sobre el estado inmunoviológico, y detectar alteraciones de laboratorio secundarias. Se debe tener en mente el inicio de la profilaxis primaria de acuerdo al conteo de CD4^(9,10) **(ver tabla 6)**.

Tabla 5. Paraclínicos en HIV

Estudio	Utilidad
Estudios generales	
Hemograma	Búsqueda de anemia grave.
Ionograma, Cr, BUN, uroanálisis	Determinar la presencia de nefropatía y calcular la tasa de filtración glomerular ya que algunos medicamentos pueden ser nefrotóxicos y, otros pueden requerir ajuste de la dosis.
Glucosa en ayunas	Coexistencia de diabetes, evitar el uso de antirretrovirales que produzcan resistencia a la insulina (inhibidores de proteasa).
Pruebas de bioquímica hepática	Puede que requiera estudios para infecciones oportunistas. Algunos antirretrovirales pueden ser hepatotóxicos.
CPK total	Detectar miopatía asociada al HIV. Se solicita basado en la presencia de signos o síntomas (debilidad).
Amilasa, lipasa	Algunos medicamentos como la didanosina podrían incrementar el riesgo de pancreatitis.
Perfil lipídico	Inicio de manejo no farmacológico y farmacológico. Posiblemente se deban evitar inhibidores de proteasa.
Otros paraclínicos	
Prueba no treponémica (RPR, VDRL) y treponémica	Descartar sífilis
Serologías para hepatitis A, B y C HBsAg, HBsAb, HB core total, carga viral Anticuerpos contra el VHC, carga viral IgG VHA	Descartar infección concomitante, ajustes en la terapia antirretroviral (uso de antirretrovirales que cubran varias infecciones), y prevención de la infección con la vacunación en caso de ser negativos.

IgG <i>Toxoplasma gondii</i>	Si es positiva, determinar el inicio de la profilaxis de acuerdo al recuento de CD4. Si es negativa, aconsejar para evitar infección.
Anticuerpos contra <i>Citomegalovirus</i>	Recomendaciones para evitar infección en caso de ser negativo.
Anticuerpos contra el virus de la varicela – IgG, o contra el herpes tipo 1 y 2	Se requieren en aquellos quienes desconozcan la historia de infección por varicela o infecciones por herpes.
Citología cervicouterina	Alto riesgo de desarrollar cáncer de cérvix. Ante cualquier alteración (ASC-US, ASC-H, atipia de células glandulares, displasia) se debe realizar colposcopia y biopsia.
Tamización para la infección por VPH anal (citología, test de DNA, anoscopia de alta resolución)	Sin consenso, debe considerarse vigilancia por el alto riesgo de carcinoma anal. Se recomienda hacer una historia clínica detallada y un examen físico acucioso a nivel anal y genital (no es obligatorio un tacto rectal).
Tuberculina (o IGRA)	En caso de ser >5 mm se considera positiva. Se realiza en quienes se considere que no cursa con infección activa.
Prueba de embarazo	Prevención de transmisión vertical.
Ecocardiograma y electrocardiograma	Se debe basar en la presencia de signos o síntomas de enfermedad cardíaca. Algunos medicamentos pueden prolongar el intervalo PR.
Radiografía de tórax	Búsqueda de tuberculosis activa u otras patologías pulmonares.
Tamización de otras ITS Mujeres: tricomoniasis, <i>N. gonorreahe</i> ; y en <25 años <i>C. trachomatis</i> Hombres: <i>N. gonorreahe</i> y <i>C. trachomatis</i>	Se deben buscar y hacer controles periódicos de acuerdo a los factores de riesgo. La tricomoniasis tiene elevado riesgo de reinfección.
Estudios Específicos	
Conteo y porcentaje de CD4	Determinar estadio de la enfermedad y riesgo de infecciones oportunistas.
Carga viral	Determinar valor basal para el seguimiento en la efectividad de la terapia.
HLA-B*5701	Idealmente antes de iniciar abacavir.
Pruebas de resistencia	Especialmente en zonas de elevada resistencia (>5%), fracaso o inicio tardío de la terapia.

Fuente: adapto de Aberg J, Gallant J, Ghanem K, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014;58(1):e1-34.; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescent. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV [internet]. S. f. [citado 2018 dic. 19]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

Ayudas diagnósticas

Enfoque del paciente con diagnóstico reciente de infección por HIV

Tabla 6. Profilaxis primaria contra patógenos causantes de infecciones y complicaciones en pacientes con HIV

Patógeno	Indicación	Medicamento	Alternativa
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Conteo de CD4 <200 células/mm ³	TMP-sulfa 160/800 mg/día o 3 veces por semana	Dapsona 100 mg/día
<i>Toxoplasma gondii</i> (IgG +)	Conteo de CD4 <100 células/mm ³	TMP-sulfa 160/800 mg/día o 3 veces por semana	Dapsona 200 mg, más 75 mg de pirimetamina, más 25 mg de leucovorin una vez por semana
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Conteo de CD4 <50 células/mm ³	Azitromicina 1.200 mg semanal	Claritromicina 500 mg/12 horas

*La prevención primaria de otros agentes como el neumococo, la influenza y los virus hepatoespecíficos (A, B y C) se realiza mediante la vacunación. De acuerdo al resultado de la tuberculina y la valoración clínico-radiológica se determinará el manejo de una tuberculosis activa o latente.

Fuente: tomado y adaptado de Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. N Engl J Med. 2005;353(16):1702-10.

No se debe olvidar la búsqueda de la infección y la asesoría en los compañeros sexuales del paciente, dado que es un aspecto que frecuentemente se olvida o se abandona en la práctica clínica por los dilemas bioéticos que pueden suscitar (3).

En la **tabla 7** se ilustran, además, las recomendaciones sobre vacunación.

Tabla 7. Vacunación en los pacientes con HIV

Germen	Recomendación
Neumococo (Pneumovax-13® y PPV23)	Aplicar el conjugado 13-valente a todos. Cuando los CD4 sean >200 y hayan pasado 8 semanas, se debe aplicar el polisacárido 23-valente. Se debe aplicar una nueva dosis de 23-valente en 5 años, y a los 65 años o más si pasaron más de 5 años desde la última dosis (máximo 3 dosis en la vida).
Influenza (inactiva)	Todos, anual.
Hepatitis A (Havrix®, Vaqta®; Twinrix®: combinada virus B y A)	Todos los HSH, quienes padecen o tienen riesgo de hepatitis B o C, viaje a zonas endémicas, enfermedad hepática crónica o usuarios de drogas IV.

Hepatitis B (Recombivax®, Engerix®, Twinrix®)	Todos los pacientes susceptibles. Realizar medición de anticuerpos tras 6 meses de la tercera dosis. Considerar repetir vacunación y doblar la dosis.
Papilomavirus (Gardasil®, Cervarix®)	Todos los pacientes hasta los 26 años.
Varicela	Todos los pacientes susceptibles con CD4 >200.
Tetano/difteria/pertusis (Tdap)	Todos los pacientes. Reforzar con tetanos/difteria (Td) cada 10 años.
Meningococo	Todos los HSH. Si nunca se han vacunado aplicar la vacuna conjugada MCV4, dos dosis en un intervalo de 2 meses, y revacunar cada 5 años.
Otras vacunas	Se pueden aplicar vacunas con virus vivos atenuados (zoster, triple viral, fiebre amarilla, etc.) en personas en riesgo que se encuentren clínicamente estables y con conteos CD4 >200 células/mL. No se recomienda la tetraviral ni contra el <i>H. influenzae</i> tipo b.

Fuente: tomado y adaptado de Feinberg J, Keeshin S. Management of newly diagnosed HIV infection. *Ann Intern Med.* 2017;167(1): ITC1-ITC16.; Crum-Cianflone N, Wallace M. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS.* 2014;28(8): 397-410.

Tratamiento

La era de la terapia antirretroviral altamente efectiva que inició en 1996, ha tenido un marcado impacto sobre la morbimortalidad asociada a la infección por HIV, permitiendo el manejo de la infección como una enfermedad crónica y alcanzando una expectativa de vida que supera varias décadas. En los últimos años, varios ensayos clínicos aleatorizados (INSIGHT START, HPTN 052 y TEMPRA-NO ANRS) han cambiado el paradigma del tratamiento de la infección por HIV, ya que han mostrado que un inicio temprano del TAR reduce la mortalidad por todas las causas, los eventos asociados y no asociados a SIDA y, muy importante, la disminución de la transmisión. Debido a estos resultados, a partir de 2016, la OMS recomienda el inicio de la TAR en todo paciente en quien se confirma la infección, independientemente de su estadio clínico o inmunoviológico. La excepción a la regla anterior son los

pacientes con infección meníngea por *Cryptococcus spp.* o *M. tuberculosis*, en quienes se debe diferir el inicio de la TAR. En caso de sospecharse una infección amenazante de la vida, el médico de atención primaria debe remitir al paciente al servicio de urgencias para priorizar su estudio, y no deben prescribirse antirretrovirales hasta cuando se defina el tipo de infecciones oportunistas y su gravedad (3,14).

La piedra angular del tratamiento radica en el uso de múltiples moléculas sobre diferentes etapas del ciclo viral. Esta estrategia permite lograr mayor efectividad, previniendo y retrasando la aparición de resistencia. Existen unos esquemas definidos para personas adultas y mujeres gestantes, sin embargo, el manejo deberá ser individualizado. Los esquemas de tratamiento escapan del objetivo de la revisión(3,8,14).

Referencias bibliográficas

1. GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the global burden of disease study 2015. *Lancet HIV*. 2016;3(8):e361-87.
2. Maartens G, Celum C, Lewin S. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258-71.
3. Feinberg J, Keeshin S. Management of newly diagnosed HIV infection. *Ann Intern Med*. 2017;167(1): ITC1-ITC16.
4. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH sida en Colombia 2017. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2018.
5. Branson B, Owen S, Wesolowski L, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, Pentella MA. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories; 2014.
6. Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):712-8.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención de la infección por VIH/sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos. Bogotá: autor; 2014.
8. Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1702-10.
9. Aberg J, Gallant J, Ghanem K, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):e1-34.
10. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescent. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV [internet]. S. f. [citado 2018 dic. 19]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
11. Hurt C, Nelson J, Hightow-Weidman LB, Miller W. Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. *Sex Trans Dis*. 2017;44(12):739-46.
12. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig C, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):1-14.
13. Crum-Cianflone N, Wallace M. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(8): 397-410.
14. Rayment M, Asboe D, Sullivan A. HIV testing and management of newly diagnosed HIV. *BMJ*. 2014;349:1-12.

Nódulo pulmonar

Gustavo Adolfo Gómez Correa

Internista, especialista en neumología
Hospital universitario de San Vicente Fundación

Introducción

Un nódulo pulmonar (NP) se describe como una lesión pulmonar intraparenquimatosa rodeada de tejido pulmonar aireado, bien o pobremente definida, menor de 3 cm de diámetro, no asociada a atelectasia, adenopatía ni derrame pleural. El adjetivo pequeño ha sido usado para describir nódulos de <1 cm de diámetro. Cuando esta imagen mide >3 cm se debe llamar masa y, dado que su probabilidad de cáncer es mucho mayor, es necesario tomar una conducta invasiva de su estudio: bien por medio de biopsia o researla quirúrgicamente. La manera de enfrentar el nódulo, por el contrario, implica definir su probabilidad de cáncer, para así establecer la mejor conducta: no seguimiento, vigilancia o estudio invasivo con resección quirúrgica o sin esta(1). El NP se encuentra del 0,2 al 2% de las radiografías de tórax (R-X tórax) y, entre el 10 y el 40% de las tomografías torácicas. La diferencia se explica en buena parte por los siguientes aspectos:

- La resolución de la imagen: los R-X tórax son capaces de discriminar un nódulo cuando mide >5 mm de diámetro. En cambio la tomografía computarizada (TC) de tórax permite identificar nódulos <1 mm.
- En los R-X tórax pueden quedar ocultos de la visión los NP por la superposición de imágenes, algo que se evita con los cortes axiales, coronales y sagitales de la TC.

- En algunas ocasiones los NP no son sólidos; por tanto, no se van a ver densos en los R-X tórax y pasarán inadvertidos. Mientras en la TC de tórax pueden verse con densidad en vidrio esmerilado o subsólida; estos NP pueden ser totalmente en vidrio esmerilado o tener porciones sólidas en su interior (nódulo parcialmente sólido).

Por lo anterior, el examen que más información nos aportará para el estudio del NP será una TC de tórax, la cual adicionalmente evaluará la presencia de otros hallazgos como NP no detectados en los R-X tórax, adenopatías, derrame pleural y estado del mediastino y de la reja costal(2). El uso creciente de las imágenes en la práctica clínica, en particular de la TC, ha llevado al incremento en el número de hallazgos incidentales que obligan a tener conocimiento de la manera de aproximarse a establecer su naturaleza.

La importancia del estudio del NP radica en que si se trata de un cáncer existe una altísima probabilidad de curarle con su resección; pero, por otro lado, si su naturaleza es benigna (ej. granuloma), no es necesario extirparlo ni someter al paciente a riesgos quirúrgicos innecesarios. El arte de su aproximación es precisamente definir en quién está justificado sacarlo quirúrgicamente, biopsiarlo, seguirlo en el tiempo o simplemente dar un parte de tranquilidad de que se trata de algo benigno que no requiere más estudios(3). Los pacientes con NPS son a menudo

Ayudas diagnósticas

Nódulo pulmonar

asintomáticos; por ello, con frecuencia son un hallazgo incidental en la toma de una imagen de tórax.

El 50 al 60% de los NP se deben a etiología benigna. De estos, hasta el 80% corresponden a granulomas en general por tuberculosis o micosis; el segundo puesto lo ocu-

pan los hamartomas. La causa maligna varía ampliamente según las series entre 5 y 70%. De todos los NP malignos, el 75% corresponde a carcinomas broncogénicos y de estos el que más frecuentemente se presenta como NP es el adenocarcinoma(4). El diagnóstico diferencial del NP es amplio (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Etiología del nódulo pulmonar

Carcinoma broncogénico	Granuloma infeccioso
Epidermoide Células grandes adenocarcinoma Células pequeñas	Tuberculosis Histoplasmosis Paracoccidioidomicosis
Metástasis	Otras infecciones
Mama Colon Cabeza y cuello Riñón Melanoma Sarcoma Tumor germinal	Absceso pulmonar Nocardiosis Aspergilosis
Carcinoide, sarcoma pulmonar vascular	Tumores benignos
Malformación arteriovenosa Infarto pulmonar Hematoma	Hamartoma Condroma Fibroma Leiomioma Teratoma
Congénita	Inflamatorio no infeccioso
Quiste broncogénico Secuestro pulmonar Atresia bronquial	Nódulo reumatoideo Granulomatosis de Wegener Sarcoidosis Fibrosis extensa
	Otras
	Pseudotumor inflamatorio Amiloidoma Atelectasia, neumonía redonda Impactación mucoide

Fuente: adaptado de Gómez-Carrera L. Nódulo pulmonar solitario. *Medicine*. 2006;9(66):4275-4280.

El primer paso al encontrar una opacidad nodular en los R-X tórax es asegurarnos de que no se trate de un hallazgo extrapulmonar. Para tal fin una ayuda fundamental es la proyección lateral que nos permita localizar la lesión como intraparenquimatosa⁽⁵⁾. Por ejemplo, el pezón puede confundirse en la proyección frontal como un NP, pero obviamente no se observará dentro del campo pulmonar en la lateral. Otra clave para saber que se trata del pezón es que este no tendrá todos sus bordes definidos porque el sitio de implantación con la piel dará una mala definición de esa porción.

Si la totalidad del NP se aprecia en los R-X tórax como de alta densidad, es decir completamente calcificado, se puede tener un alto grado de certeza de que se trata de una condición benigna cicatricial: lo más probable es que sea un granuloma, y por tanto no requiere más estudios, ni siquiera una TC de tórax. Para los demás NP el siguiente examen será solicitar la tomografía con la finalidad de

establecer características radiológicas que ayuden a predecir riesgo incrementado de malignidad.

Otro aspecto de mucha ayuda es indagar por estudios radiológicos previamente realizados en el paciente con el fin de establecer si el NP ya estaba con antelación o no, y en caso de haberlo estado, si ha aumentado de tamaño. Si en imágenes anteriores se confirma que el NP no ha tenido variaciones en un periodo mayor de dos años, no sería necesario ningún otro estudio⁽⁶⁾.

Enfoque diagnóstico

Al enfrentarnos a un paciente con NP, nuestro principal objetivo debe ser predecir la probabilidad de malignidad. Para tal efecto debemos establecer factores de riesgo y características radiológicas que lo sugieran (**ver tabla 2**).

Tabla 2. Características clínicas y radiológicas del NP

Características clínicas	
Benigno	Maligno
Edad <35 años No fumador Sin antecedente de cáncer	Edad >35 años Fumador Con antecedente de malignidad
Características radiológicas	
Tamaño <2 cm Bordes bien definidos	Tamaño >2 cm Bordes mal definidos: espiculados, umbilicados, corona radiada
Patrón de calcificación	
Central Laminada Difusa Palomita de maíz Estabilidad >2 años Tiempo de duplicación <20 días o >400 días	Excéntrica Irregular Crecimiento antes de 2 años Tiempo de duplicación entre 20 y 400 días

Fuente: Gómez-Carrera L. Nódulo pulmonar solitario. *Medicine*. 2006;9(66):4275-4280.

Características clínicas

El riesgo de que un NP sea maligno aumenta con la edad: un paciente mayor de 50 años tiene un riesgo de 65% frente a 33% para los menores de 50 años. En un sujeto menor de 35 años es muy improbable que un NP sea canceroso. La posibilidad de un cáncer de pulmón es más plausible en fumadores, expuestos al asbesto, con enfermedades fibróticas pulmonares y con el antecedente familiar de este tipo de neoplasia. Obviamente el antecedente personal de cáncer supone un riesgo incrementado de que el NP sea una metástasis. La hemoptisis debe alertar ante la posibilidad incrementada de neoplasia⁽⁷⁾.

Características radiológicas

La mayoría de estas características morfológicas son bien precisadas por la TC de tórax simple, pero debe aclararse que una vez se haya verificado que hay un NP en los R-X tórax, el mejor examen siguiente será hacer la TC de tórax contrastada que nos dará información adicional del estado del mediastino y del hilio pulmonar (en búsqueda de adenomegalias) y el realce con el contraste del NP, como se anotará más abajo.

En la morfología del NPS nos interesa el tamaño, la forma, la localización, los márgenes y la composición: si tiene calcificación, grasa, cavitación o aspecto subsólido (o en vidrio esmerilado). Adicionalmente, la tasa de crecimiento y el realce de su densidad con el medio de contraste aporta información valiosa para estimar la probabilidad de malignidad⁽⁸⁾.

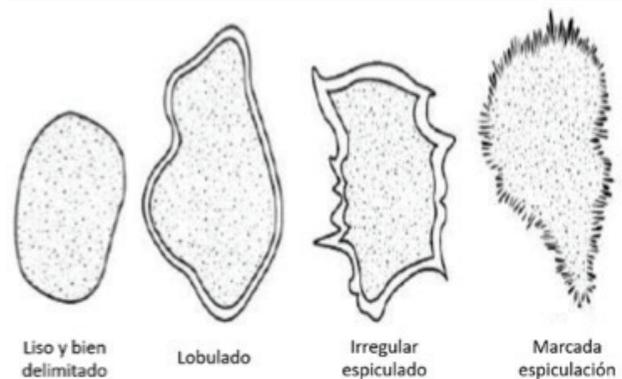
Tamaño

Cuanto más grande sea el NP, hay mayor probabilidad de malignidad. Los nódulos >2 cm son malignos en su mayoría, mientras que los <2 cm solo en el 50% y los <5 mm son en 95% de los casos, de naturaleza benigna, y por tanto el seguimiento radiológico es la mejor opción.

Forma y márgenes

El borde liso es el más frecuente en patología benigna, aunque se presenta en el 20% de los malignos, principalmente cuando se trata de metástasis. Cuando el borde es festoneado o lobulado, el riesgo se incrementa en 60%, y cuando es irregular y espiculado llega a ser del 90%. Si la espiculación se extiende más allá de los 4 mm, conformará el signo de la corona radiada, y tiene un riesgo de malignidad en el 95%⁽⁹⁾ (ver figura 1).

Figura 1. Forma y márgenes del nódulo pulmonar

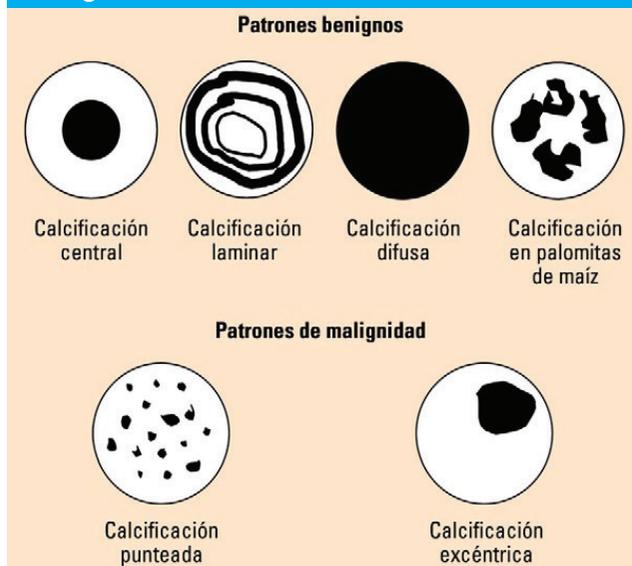


Fuente: tomado de Siegelman, SS. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology. 1986;160(2):307-12.

Calcificaciones

La calcificación total, difusa u homogénea; la laminar y la concéntrica se asocia a condiciones benignas. La calcificación en patrón de *palomita de maíz* en la que también hay densidad de grasa (densidades negativas de -50 a -100 unidades Hounsfield [UH]) es altamente sugestiva de hamartoma (condición benigna que no amerita más estudios). La calcificación punteada y excéntrica hasta en 60% corresponde a NP malignos (ver figura 2).

Figura 2. Patrones de calcificación del NP



Fuente: tomado de Gómez-Carrera L. Nódulo pulmonar solitario. *Medicine*. 2006;9(66):4275-4280.

Crecimiento

La tasa de duplicación es el tiempo en que la lesión duplica su volumen. En una lesión esférica, el doblaje de su volumen se corresponde con un incremento aproximado del 30% de su diámetro; por lo anterior, no debemos esperar a que haya marcados cambios en el diámetro para decir que se aumentó significativamente el volumen y por tanto se recomienda, si se dispone, hacer la valoración del aumento del crecimiento del NP por cambio del volumen y no del diámetro (no se dispone ampliamente del software volumétrico en los equipos de TC, y por eso no es posible en todos los casos)(10).

Los R-X tórax convencional solo detectan cambios de tamaño entre 3 y 5 mm. Es por esto por lo que se recomienda, sumado a lo mencionado en el párrafo anterior, el seguimiento con TC de alta resolución, ya que detecta cambios en el tamaño de hasta 0,3 mm, y permitirá, si se dispone, la medición volumétrica del NP con el fin de detectar más exactamente los cambios de tamaño. Así, por ejemplo, lesiones <1 cm de diámetro duplicarían su tamaño con aumento menor a 3 mm en su diámetro, lo cual pasaría inadvertido en los R-X tórax.

Las lesiones malignas suelen tener un tiempo de duplicación entre 20 y 400 días. El crecimiento más rápido o muy lento rara vez es compatible con este tipo de lesiones; en el primer caso es más probable una causa infecciosa. Los adenocarcinomas in situ, mínimamente invasivos, de crecimiento lepidíco o mucinosos (antes llamado cáncer bronquioloalveolar), y el carcinóide típico son excepciones a esta regla, ya que son de crecimiento lento y pueden tener tasas de doblaje mayores de dos años.

Del 5 al 10% de los nódulos malignos reducen su tamaño en intervalos cortos de seguimiento; por tanto, si una lesión muy sospechosa se reduce, pero no desaparece, no significa que no sea cáncer y se debe continuar el seguimiento indicado por dos años.

NP en vidrio esmerilado o subsólido

En la opacidad en vidrio esmerilado se puede apreciar las marcas broncovasculares a diferencia de la lesión sólida que las oculta. El 60% de estos nódulos son malignos y su histología más frecuente: el adenocarcinoma in situ, mínimamente invasivo, de crecimiento lepidíco o mucinoso, también puede ser por una condición premaligna llamada hiperplasia adenomatosa. Estos NP ameritan un seguimiento por más tiempo que los nódulos totalmente sólidos, pues estos adenocarcinomas son de crecimiento más lento. Incluso puede haber nódulos que tienen componente mixto: sólido y subsólido, y confieren un riesgo mayor de malignidad.

Realce con el contraste

La atenuación del NP con el contraste es directamente proporcional a su vascularización y el flujo sanguíneo es mayor en las lesiones malignas que en las benignas. La TC con contraste intravenoso busca medir el realce de la densidad en UH del NP de la fase simple y tras un tiempo determinado poscontraste. Un realce <25 UH se asocia en 99% de los casos con benignidad. Tiene una sensibilidad y especificidad del 98 y 58% respectivamente. Tiene limitaciones en NP <1 cm, que estén cavitados o necrosados en su interior. Las lesiones inflamatorias en fase aguda también tienen aumento

Ayudas diagnósticas

Nódulo pulmonar

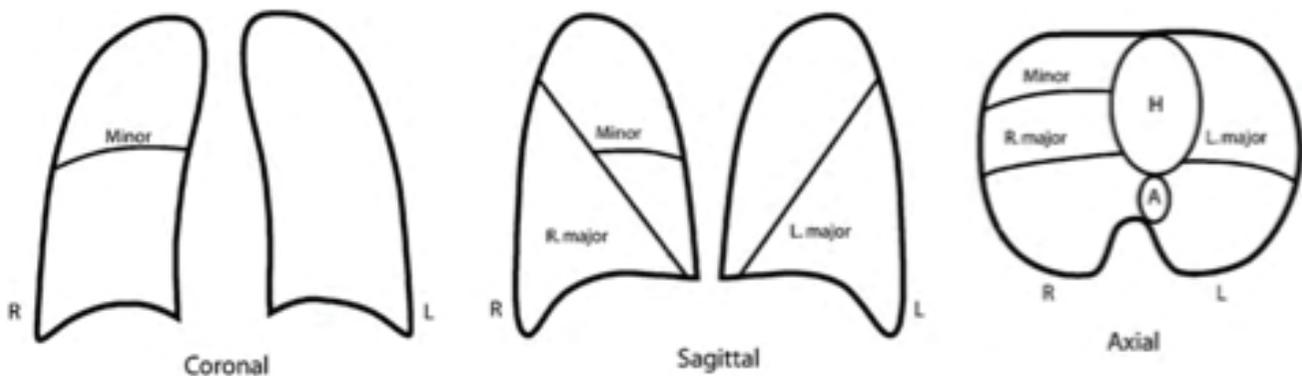
de la vascularización; por tanto, pueden ganar contraste, pero los malignos ya tienen ganancia; por tal razón, si el NP no aumenta >25 UH, lo más probable es que no sea cáncer.

Localización pericisural, perifisural o subpleural

Algunos NP pueden estar localizados adyacentes a la pleura o cisuras/fisuras (estas últimas no son más que repliegues de

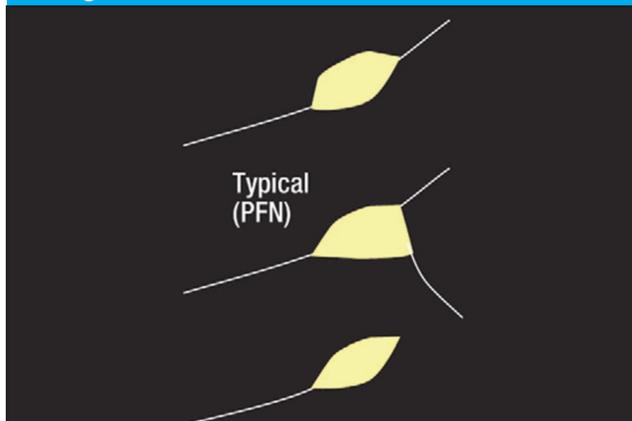
pleura visceral)⁽¹¹⁾ (ver figura 3). Estos nódulos con frecuencia representan nódulos linfáticos intrapulmonares, los cuales morfológicamente son sólidos, homogéneos con margen liso y en la TC de tórax se aprecian de forma ovalada o redondeada, lentiforme o triangular. Cuando se ven así, no ameritan más estudios ni seguimiento radiológico⁽¹²⁾ (ver figura 4).

Figura 3. Cisuras pulmonares



Fuente: tomada de Croni P. Normal and accessory fissures of the lung: evaluation with contiguous volumetric thin-section multidetector CT. Eur J Radiol. 2010;75(2):e1-8.

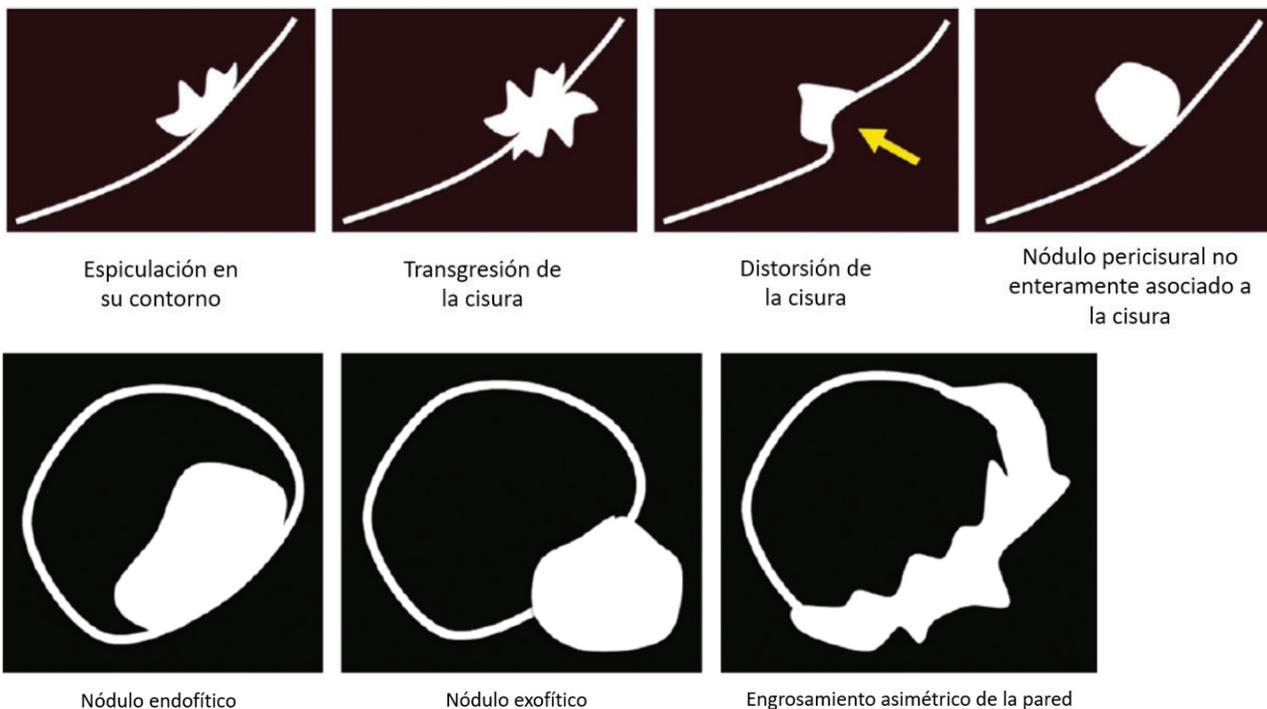
Figura 4. Patrones de calcificación del NP



Fuente: tomado de Hoop, B. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. Radiology. 2012;265(2):611-6.

Hay características morfológicas y de la forma como se adhiere el nódulo perifisural a la cisura que hacen sospechar que no se trata de un nódulo linfático y que, por tanto, obligan a sospechar que se trata de una etiología maligna⁽¹⁰⁾ (ver figura 5A).

Figura 5. Características sospechosas de malignidad en un nódulo pulmonar



A. NP pericisural o perifisural con características sospechosas
 B. Características sospechosas de lesiones quísticas.

Fuente: tomado de Bueno J. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. Radiographics. 2018;38(5):1337-1350.

Presencia de cavitaciones o quistes

La presencia de cáncer asociado con espacios quísticos no es insignificante y oscila entre el 1 y el 4%; en general se trata de cáncer escamocelular. Los quistes benignos usualmente tienen paredes regulares y delgadas (<2 mm). Las cavitaciones con paredes delgadas <5 mm son benignas en el 85% de los casos. El 84% de las lesiones cavitadas de pared >15 mm son malignas y el 73% de los nódulos entre 5 y 15 mm son benignos. Si una lesión quística desarrolla un engrosamiento asimétrico de su pared, el cual puede transformarse en un nódulo mural endofítico o exofítico, puede ser indicativo de un cáncer⁽¹⁰⁾ (ver figura 5B). Otros rasgos radiológicos que pueden ayudar a definir la naturaleza benigna o maligna de un NP son:

- Cuando un nódulo posee lesiones satélites es más probable que se trata de una lesión granulomatosa.
- Un NP que se observa alimentado por un vaso arterial y drenado por un vaso venoso corresponde a una malformación arteriovenosa y no requiere más estudios.
- La invasión a tejido óseo adyacente es muy sugestiva de malignidad lo mismo que la retracción pleural adyacente.
- Los NP localizados en lóbulos superiores tienen más riesgo de ser malignos; ello quizá esté asociado a la posibilidad de lesiones cicatriciales que con más frecuencia se presentan luego de infecciones (ej. tuberculosis) y que pueden ser el asiento para el desarrollo de scar cancer o carcinoma asociado a cicatrices.

Estudios complementarios

La resonancia magnética nuclear (RMN) de tórax no se recomienda para la evaluación del NP debido principalmente a su limitada resolución espacial comparada con la TC.

La tomografía por emisión de positrones con TC (PET-CT, por sus siglas en inglés) evalúa la actividad metabólica de la lesión usando un radiotrazador como la fluorodesoxiglucosa (glucosa marcada con flúor), la cual es captada ávidamente por células que poseen un metabolismo activo como, por ejemplo, las malignas. Este examen es útil para evaluar nódulos sólidos >1 cm con sensibilidad de 97% y especificidad de 78%, por lo que se recomienda su uso en nódulos indeterminados de pacientes de alto riesgo. Como es un análisis corporal total, permite encontrar tumores en otros lugares como mediastino o a distancia y servir para estadificación del cáncer. Los falsos positivos están asociados a condiciones inflamatorias infecciosas (tuberculosis, micosis) y no infecciosas (sarcoidosis, nódulos reumatoides). Los falsos negativos están dados por cánceres de baja tasa metabólica como el carcinoide y el adenocarcinoma in situ, mínimamente invasivo, de crecimiento lepidico o mucinoso.

Mientras más grande y cercano el NP de la pared torácica, es más posible puncionarlo vía percutánea guiada por TC con la finalidad de toma de muestra para estudios de microbiología o patología.

La fibrobroncoscopia (FBC) en general es poco útil para el estudio de NP periféricos, ya que es difícil llegar a ellos por el árbol bronquial y garantizar que la muestra se esté tomando de la lesión misma. Con el advenimiento de la ultrasonografía endoscópica bronquial se ha mejorado su rendimiento, pero no se tiene ampliamente disponible en nuestro medio. La FBC tiene un rendimiento muy variable entre el 35 y el 70% para lesiones centrales; sería de elección en pacientes con síntomas relacionados con el NP como hemoptisis, tamaño >2 cm, localización dentro de los 2/3 centrales del campo pulmonar o cuando está presente el signo del broncograma aéreo (visualización de un segmento del bronquio dentro del NP).

Análisis bayesiano del NP

Una vez se realiza la evaluación inicial por historia clínica y examen físico, se consiguen los estudios radiológicos previos y se comparan con los actuales. Se procede a la estratificación del riesgo de malignidad, lo que se obtiene combinando datos clínicos y de las imágenes a través de un análisis bayesiano que involucra el uso de los *likelihood* ratios (LR) o cocientes de probabilidad, que no son más que la suma de factores presentes que se asocian a cáncer. Cada característica usada es independiente de las otras en cuanto a la predicción de riesgo. Una manera práctica de hacer este análisis es usar las calculadoras de riesgo que pueden descargarse por internet. Una de estas es el modelo de predicción de riesgo de la Universidad de Brock que permite diagnosticar un cáncer en un periodo de 2 a 4 años de seguimiento⁽¹³⁾ (ver figura 6). Otras calculadoras de riesgo pueden consultarse por internet⁽¹⁴⁾ (ver tabla 3). Se considera que el riesgo es alto cuando es >60%, intermedio entre el 5 y el 60% y, bajo cuando es <5%.

Figura 6. Cálculo del riesgo de NP

Entrada:

Edad años

Sexo Mujer (0.6011)
 Hombre (0)

Antecedentes familiares de cáncer de pulmón (0.2961)

Enfisema (0.2953)

Tamaño del nódulo mm

Tipo Nódulo Nonsolid o suelo de cristal (-0.1276)
 Parcialmente sólido (0.377)
 Solid (0)

Nódulo en el pulmón superior (0.6581)

Conteo de nódulos #

Espiculación (0.7729)

Fuente: tomada de DSOmedicinal. Cálculo riesgo NP. Brock University cancer prediction equation [internet]. 2015 [citado 2019 ene. 18]. Disponible en: <http://deseomedicinal.blogspot.com/2015/08/calculo-riesgo-nps-brook-modelo.html>

Tabla 3. Sitios web de calculadoras de probabilidad de riesgo de NP

Modelo	Enlace
Gurney	www.chestx-ray.com/index.php/calculators/spn-calculator
	www.merckmanuaks.com/medical-calculators/solitaryPulmNod_cummings.htm
Mayo Clinic	http://reference.medscape.com/calculator/solitary-pulmonary-nodule-risk
Herder	http://spn.zurewebsite.net/Herder
	http://reference.medscape.com/calculator/solitary-pulmonary-nodule-risk
VA	http://ebmcalc.com/solitaryPulmNod_VA.htm
Brock	http://spn.zurewebsites.net/Borck
TREAT	Http://treat.mc.vanderbilt.edu/calculator
BIMC	http://simoneperandini.com/bimc

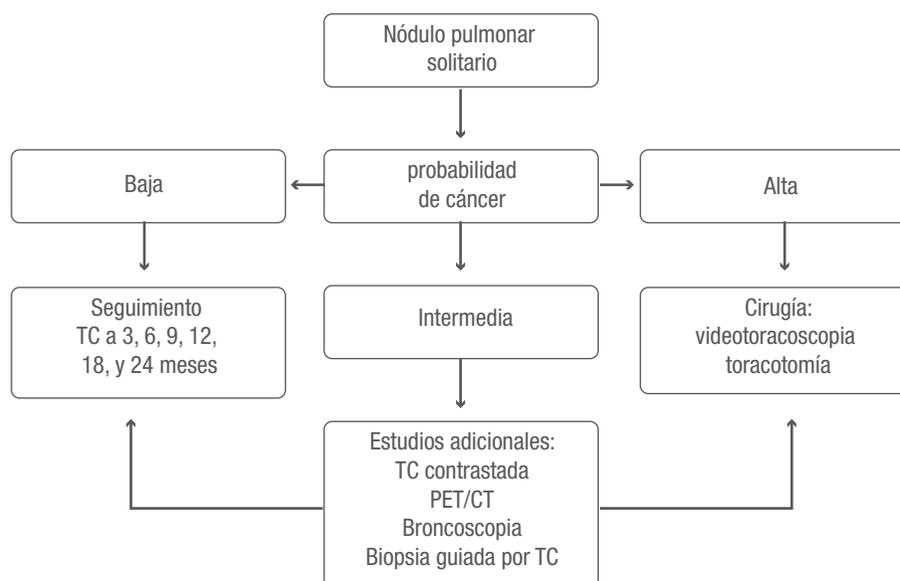
Fuente: tomado de Choi HK, Ghobrial M, Mazzone PJ. Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients with Pulmonary Nodules. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(10):1117-1126.

Manejo del NP

Cuando un NP se considera de alto riesgo es obligatorio estadificarlo y resecarlo por la alta posibilidad de ser maligno. Los NP que han crecido en el tiempo deben tener diagnóstico histológico, mientras que aquellos que han estado estables por más de dos años se consideran benignos, excepto los que sean de vidrio esmerilado, los cuales deben ser seguidos por más tiempo. Las opciones de manejo del NP son:

- Observación y seguimiento (generalmente por TC tórax simple).
- Ampliación de estudios; por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET-CT).
- Toma de biopsia que puede ser por broncoscopia, guiada por TC o quirúrgica (en cuña y congelación intraoperatoria para definir la extensión de la resección: lobectomía; esta cirugía puede ser por videotoroscopia, que trae consigo menos morbilidad posoperatoria que la toracotomía) (**ver figura 7**).

Figura 7. Algoritmo de manejo del NP



Fuente: tomado de Sepúlveda, C. Nódulo pulmonar solitario. Rev Chil Cirug. 2008;60(1):71-8.

La conducta que se debe tomar con el NP acerca del seguimiento radiológico en buena parte dependerá de la probabilidad de malignidad, como se muestra en la **tabla 4(15)**. También debe tenerse presente la decisión del paciente, que

debe ser informado tanto acerca de la probabilidad de malignidad como de que se esté frente a un nódulo benigno y, por tanto, de los riesgos con los procedimientos diagnósticos o quirúrgicos a que se someterá.

Tabla 4. Guía de la sociedad Fleischner para el seguimiento del NP

A. Nódulos pulmonares sólidos				
Tipo de nódulo	Tamaño			Recomendaciones
	<6 mm (<100 mm ³)	6 a 8 mm (100 a 250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Solitario				
Bajo riesgo	Sin seguimiento sistemático.	TC a los 6 o 12 meses. Luego considerar a los 18 o 24 meses.	Considerar TC a los tres meses, PET/CT o estudio histológico.	Nódulos <6 mm no requieren seguimiento sistemático (Recomendación 1A).

Tipo de nódulo	Tamaño			Recomendaciones
	<6 mm (<100 mm ³)	6 a 8 mm (100 a 250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Alto riesgo	TC opcional a los 12 meses.	TC a los 6 o 12 meses. Luego considerar a los 18 o 24 meses.	Considerar TC a los tres meses, PET/CT o estudio histológico.	Ciertos pacientes con alto riesgo y nódulos con morfología sospechosa, de localización en lóbulo superior, o ambos, pueden requerir seguimiento a los 12 meses (Recomendación 1A).
Múltiples				
Bajo riesgo	Sin seguimiento sistemático.	TC a los 3 o 6 meses. Luego considerar a los 18 o 24 meses.	Considerar TC a los 3 o 6 meses. Luego considerar a los 18 o 24 meses.	Utilizar los nódulos más sospechosos. Los intervalos de seguimiento pueden variar de acuerdo a tamaño y riesgo (Recomendación 2A).
Alto riesgo	TC opcional a los 12 meses.			
B. Nódulos pulmonares subsólidos				
Tipo de nódulo	Tamaño		Recomendaciones	
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (≥100 mm ³)		
Solitario				
Vidrio esmerilado	Sin seguimiento sistemático.	TC en 6 a 12 meses para confirmar persistencia. Después cada 2 años hasta 5 años.	En ciertos nódulos sospechosos <6 mm considerar seguimiento a los 2 y 4 años. Si se desarrolla componente sólido o hay crecimiento considerar resección (Recomendación 3A y 4A).	
Parte sólido		TC en 3 a 6 meses para confirmar persistencia. Si no hay cambios y componente sólido se mantiene <6 mm, TC anual hasta 5 años.	En la práctica, los nódulos parcialmente sólidos no pueden definirse hasta que sean ≥6 mm. Los nódulos persistentes con un componente ≥6 mm son altamente sospechosos (Recomendaciones 4A y 4C).	

Ayudas diagnósticas

Nódulo pulmonar

Tipo de nódulo	Tamaño		Recomendaciones
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (≥100 mm ³)	
Múltiples	TC a los 3 a 6 meses. Si está estable, considerar TC en 2 a 4 años.	TC en 3 a 6 meses. Manejo subsecuente basado en el nódulo más sospechoso.	Múltiples nódulos en vidrio esmerilado <6 mm son usualmente benignos, pero hay que considerar seguimiento en los pacientes de alto riesgo a los 2 a 4 años (Recomendación 5A).

Fuente: tomada y adaptada de MacMahon, H. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243.

Referencias bibliográficas

1. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
2. Sim YT, Poon FW. Imaging of solitary pulmonary nodule-a clinical review. *Quant Imaging Med Surg*. 2013;3(6):316-26.
3. Gómez Carrera L, Alcolea Batres S, Álvarez-Sala Whalter R, Prados Sánchez M, et al. Nódulo pulmonar solitario. *Medicine*. 2006;9(66):4275-4280.
4. Alpert JB, Ko JP. Management of incidental lung nodules: current strategy and rationale. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(3):339-351.
5. Ko JP, Azour L. Management of incidental lung nodules. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018;39(3):249-259.
6. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, Wiener RS. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e93S-120S.
7. Sepúlveda C, Sepúlveda A, Fuentes E. Nódulo pulmonar solitario. *Rev Chil Cirug*. 2008;60(1):71-8.
8. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics*. 2014;34(6):1658-79.

9. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology*. 1986;160(2):307-12.
10. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics*. 2018;38(5):1337-1350.
11. Cronin P, Gross BH, Kelly AM, Patel S, Kazerooni EA, Carlos RC. Normal and accessory fissures of the lung: evaluation with contiguous volumetric thin-section multidetector CT. *Eur J Radiol*. 2010;75(2):e1-8.
12. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology*. 2012;265(2):611-6.
13. Brock University Cancer Prediction Equation [internet]. S. f. [citado 2019 ene. 18]. Disponible en: <https://www.up-todate.com/contents/calculator-solitary-pulmonary-nodule-malignancy-risk-in-adults-brock-university-cancer-prediction-equation>
14. Choi HK, Ghobrial M, Mazzone PJ. Models to estimate the probability of malignancy in patients with pulmonary nodules. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(10):1117-26.
15. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung AN, Mayo RY, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-43.



XIX

Curso de **Actualización** en
Medicina Interna
Retos clínicos en Medicina Interna



Cursos de actualización, simposios, congresos, diplomados y mucho más.

Centro de Extensión
Facultad de Medicina

(+574) 219 6940 | (+574) 219 6947

✉ cemedicina@udea.edu.co

🌐 <https://extension.medicinaudea.co>



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina