

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



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XVIII Memorias Curso de Actualización en Medicina Interna

© Universidad de Antioquia

ISSN: en trámite

Abril de 2018 / Medellín

Periodicidad anual

Diagramación y terminación: Publicaciones VID,
obra de la Congregación Mariana

Hecho en Colombia / Made in Colombia

Prohibida la reproducción sin autorización
de la Universidad de Antioquia

Comité editorial

Fabián Jaimes Barragán

Adriana Lucía Vanegas García

Juan Guillermo Gamboa Arroyave

Julián Humberto Ramírez Urrea

Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

PBX: 219 24 20

Correo electrónico: medicinainterna@udea.edu.co

Centro de Extensión, Facultad de Medicina,

Universidad de Antioquia

PBX: 2196940

Correo electrónico: cemedicina@udea.edu.co

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

Los autores que aquí intervienen, no se hacen responsables de errores, omisiones o resultados obtenidos con el uso de la información de este texto. Se recomienda comparar siempre con otros textos de referencia, especialmente en relación a las dosis de medicamentos que pueden variar de acuerdo a los nuevos avances científicos. Cada autor, se hace responsable de lo que haya escrito.

“No hay mayor oportunidad, responsabilidad u obligación mayor para un ser humano que convertirse en médico. En el cuidado del sufrimiento, el médico necesita habilidad técnica, conocimiento científico y entendimiento del ser humano (...) del médico se esperan tacto, simpatía y empatía; el paciente no es un mero compendio de síntomas, signos, funciones trastornadas, órganos dañados o emociones distorsionadas(...) El paciente es un ser humano temeroso y a la vez, lleno de esperanzas, que busca alivio, ayuda y seguridad” (cita adaptada y traducida, tomada de la primera edición de Principios de Medicina Interna, Harrison)

A lo largo de la planeación y preparación de este curso de actualización en medicina interna, fue necesario preguntarse por el sentido de un evento de esta naturaleza. Creo que en la cita tomada del texto paradigmático de nuestra disciplina (Harrison), podemos encontrar varios elementos:

1. Vocación: muchas personas durante su infancia y su juventud, soñaron con ser médicos. Sin embargo, de todos aquellos que aspiraron a serlo, solo pocos logramos este objetivo. En ese sentido, ser médico es una oportunidad fundamental para nuestra realización personal.

Cuando la medicina deja de ser una oportunidad para ser mejores personas, surgen problemas como el “*burnout*” (“estar quemado”), la depresión y la insatisfacción laboral. Aunque no es el único factor incidente, la falta de vocación y de entenderse y verse como una persona con una oportunidad y una forma concreta de servir, están directamente asociadas con la pérdida de sentido en nuestro ejercicio profesional.

2. Cuidado del sufrimiento: el sufrimiento necesita una forma de alivio concreta. Requiere, tanto del acompañamiento compasivo del médico, como su preparación en tres dimensiones:

- El ser, que se relaciona con el grado de comprensión del ser humano que sufre. Ello significa, procurar entender el contexto del paciente que tenemos en frente, sabiendo “¿quién es este ser humano que está a mi cuidado?” Esta pregunta, no se responde en un único acto y depende más bien de una relación de confianza construida a lo largo del tiempo.
- El hacer, tiene que ver con las habilidades técnicas y no incluye exclusivamente los procedimientos en pacientes, sino la puesta en escena de habilidades mentales superiores analíticas, pues la medicina no solo se hace sino que se piensa. Pensar y reflexionar también son hacer.
- El saber que nos exige largas jornadas de lectura y estudio académico que nos posibilite estar a

la vanguardia de los avances de nuestro campo de estudio. Como diría un profesor alguna vez: “la medicina es una feliz condena que consiste en estudiar y aprender todos los días del resto de nuestra vida”.

Estos elementos (vocación y cuidado del sufrimiento en las dimensiones del ser, el hacer y el saber), sin duda nos equiparan para ser médicos mejores y felices, pues no es lo mismo “un médico bueno” a “un buen médico”.

Finalmente y hablando un poco más de este certamen académico, hemos querido titularlo “Retos Clínicos en Medicina Interna”, por la gran versatilidad que exigen del médico, los retos de salud de nuestros pacientes en distintos ambientes: consulta externa, hospitalización, urgencia y ayudas diagnósticas.

Incluimos temas de actualidad que posibiliten a los asistentes superar con éxito algunos retos presentes y futuros en el ejercicio de su profesión, no solo para saber más sino para tener más herramientas que den “alivio, ayuda y seguridad” a los pacientes.

Julián Humberto Ramírez Urrea

Jefe Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

Médico internista, magíster en Educación Superior en Salud, Universidad de Antioquia.

Hospital Universitario San Vicente Fundación

TABLA DE CONTENIDO

Retos Clínicos en Urgencias

1. El paciente con síndrome pulmón-riñón Huxlhey Braulio Cabrera García	8
2. El paciente con cefalea Andrés José García Montoya	19
3. Síndromes pericárdicos en el adulto Santiago Patiño Giraldo	27
4. Lesión renal aguda John Fredy Nieto Ríos Diana Carolina Bello Márquez	34
5. Choque séptico Juan Guillermo Gamboa Arroyave Santiago Naranjo Sierra	53
6. Dolor abdominal: la perspectiva del internista David Andrés Vélez Hurtado Juan Sebastián Peinado Acevedo	61
7. Enfoque del paciente con tirotoxicosis Andrés Zapata Cárdenas	69

Retos Clínicos en Ayudas Diagnósticas

8. Las pruebas diagnósticas a la luz de la medicina basada en la evidencia Fabián Jaimes Barragán	80
9. Estratificación no invasiva en síndrome coronario agudo Edison Muñoz Ortiz	88
10. Lectura interpretada del antibiograma Isabel Cristina Ramírez Sánchez	97
11. En un paciente adulto con enfermedad embólica venosa no provocada, ¿debe buscarse cáncer oculto? Carlos José Atencia Flórez	108
12. Estudio de la anemia desde el laboratorio José Domingo Torres Hernández	112
13. Interpretación de la densitometría ósea Carlos Alfonso Builes Barrera Alejandro Román González	122

14. Cuando y como se debe utilizar la Endoscopia y Colonoscopia Jhon Jaime Carvajal Gutierrez	131
---	-----

Retos Clínicos en Consulta Externa

15. Individualización del tratamiento en Diabetes Mellitus Alejandro Román González Carlos Alfonso Builes Barrera	142
16. Osteoartritis: tratamiento Mauricio Restrepo Escobar	152
17. Papel del médico no reumatólogo en el manejo del paciente con artritis reumatoide Gloria María Vásquez Duque	156
18. Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) Juan Carlos Restrepo Gutiérrez	164
19. Infección por Helicobacter Pylori, ¿a quién tratar? Santiago Giraldo Ramírez	172
20. Obesidad: la gran epidemia Juan David Gómez Corrales	185
21. Neumonía intersticial usual y fibrosis pulmonar idiopática Gustavo Adolfo Gómez Correa	194

Retos Clínicos en Hospitalización

22. Prevención de infecciones asociadas a cuidados de la salud Juan Carlos Cataño Correa	201
23. ¿Cuáles son los riesgos y beneficios de la profilaxis gástrica en pacientes hospitalizados? Roberto Benavides Arenas María Juliana Pizza Restrepo	208
24. Aproximación al paciente con fiebre de origen desconocido Mauricio Múnera García	217
25. El paciente con delirium Jairo Alberto Rivera Castro	228
26. Lupus y fiebre, ¿actividad o infección? Daniel Jaramillo Arroyave	243
27. Control metabólico del paciente hospitalizado Keilys Mabel Pérez Martínez	248
28. Tromboprofilaxis en el paciente médico Paola Pizano Ospina Edwin Uriel Suárez M.	258

1

Retos Clínicos
- en Urgencias -

El paciente con síndrome pulmón – riñón

Huxlhey Braulio Cabrera García
Residente de Medicina Interna
Universidad de Antioquia

El síndrome pulmón-riñón corresponde a la asociación de hemorragia alveolar y glomerulonefritis; la primera de ellas suele ser difusa y el segundo componente puede ser rápidamente progresivo, siendo frecuente que exista un proceso inmune subyacente en su fisiopatología. Fue descrito por primera vez en 1919 por Goodpasture, de allí que la enfermedad anti-membrana basal (renal – pulmonar) lleve su nombre.

La mortalidad depende de la etiología pero puede oscilar entre 25-70% aún con tratamiento, lo que recalca la importancia en su reconocimiento; un diagnóstico precoz permitirá mejorar la supervivencia y evitar complicaciones como la enfermedad renal crónica (requerimiento de terapia de reemplazo renal del 22% a 3 meses).

Dada la complejidad de los casos idealmente deberían manejarse en una institución de alta complejidad que cuente con disponibilidad de terapia inmunomoduladora, plasmaféresis y con servicio de reumatología, neumología y nefrología.

La principal causa en adultos (56-77.5%) son las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo), como:

- Poliangeitis microscópica (PAM).

- Granulomatosis con poliangeitis (GPA, antes llamada enfermedad de Wegener).
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (en antiguas clasificaciones, enfermedad de Churg-Strauss).
- Las asociadas a fármacos (por ejemplo, penicilamina, propiltiuracilo, hidralazina, alopurinol, minociclina).

Otra causa es la enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (12.5-17.5%). En la **(tabla 1 y 2)** se enumeran las principales causas del síndrome pulmón-riñón junto a varias de sus características.

En Colombia hay una serie de 14 casos del Hospital Universitario San Ignacio publicada por Córdoba, et al, recolectada entre enero y agosto de 2011. El diagnóstico más frecuente fue vasculitis asociada a ANCA (57% - 35.7% PAM y el resto como GPA), seguido de LES (28%, uno de los pacientes con síndrome antifosfolípidos catastrófico), un caso asociado a púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y uno con crioglobulinemia asociada a síndrome de Sjögren; llamativamente no se describió ningún caso de síndrome anti-membrana basal glomerular. En la **(tabla 3)** se describen las características de estos pacientes y datos relacionados con su evolución temporal.

	PATOGÉNESIS	COMENTARIOS
Vasculitis ANCA	Anticuerpos dirigidos contra componentes de los gránulos azurófilos de los Neutrófilos (MPO y PR3), los cuales se expresan en la superficie. Con la unión de los anticuerpos se activan, lo que lleva a la liberación de factores citotóxicos, ocasionando inflamación y daño endotelial. Los anticuerpos parecen ser propiciados por mimetismo molecular con infecciones bacterianas.	GPA: Compromiso de vía aérea superior (sinusitis, otitis, rinitis), inferior, ocular (uveítis, episcleritis, compromiso orbitario) y renal. MPO: pico de incidencia en la quinta década de la vida, predomina compromiso renal y respiratorio; además, es frecuente la presencia de síntomas constitucionales y púrpura palpable. GEPA: 30-40 años, asociación a HLA-DRB4, presenta asma y rinitis; además, mononeuritis multiplex, compromiso cardíaco y cutáneo; pueden cursar con o sin eosinofilia periférica.
Síndrome de Goodpasture	Anticuerpos dirigidos contra el dominio alfa 3 del colágeno tipo IV.	Asociado a tabaquismo. Pico de incidencia en la 5ª y 7ª de la vida. Rara vez recae.
Vasculitis por IgA	Glicosilación anormal de la IgA con precipitación tisular.	Edad < 10 años. Dolor abdominal, fiebre y púrpura palpable.
Vasculitis crioglobulinémica	Inmunoglobulinas que se precipitan con temperaturas bajas.	Síntomas constitucionales, fiebre, púrpura, artritis y neuropatía.

TABLA 1. Características de algunas enfermedades causales de síndrome pulmón – riñón. Construcción del autor.

	INCIDENCIA (CASOS POR MILLÓN DE HABITANTES)	% DE CASOS CON HAD	% DE CASOS CON COMPROMISO RENAL	TEST SEROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS		
				SUBTIPO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Vasculitis ANCA		8-36	>70			
GPA	9,7			C-ANCA, Anti-PR3	+++	+++
MPA	8			P-ANCA, Anti-MPO	+++	++
EGPA	2,7					

	INCIDENCIA (CASOS POR MILLÓN DE HABITANTES)	% DE CASOS CON HAD	% DE CASOS CON COMPROMI- SO RENAL	TEST SEROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS		
				SUBTIPO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
AntiMBG	<1	60-80	>90	Anti- cuerpos antiMBG	+++	+++
Doble positivo	0,5	42-83	100	Anti- cuerpos antiMBG ANCA	+++	+++
Vasculitis lúpica	Hombre 7, Mujer 53	1-5,4	35	ANA Anti- dsDNA	+++	+
Vasculitis por IgA	Niños 100	Infrecuente	40-50	Ninguno		
Síndrome antifosfolí- pido	Desconocido	Desconocido	<10	Anticoa- gulante lúpico	+	+
				Anti-Car- diolipina (IgM e IgG)	+	+
				An- ti-B2GP1 (IgM e IgG)	+	+
Vasculitis Crioglobuli- némica	Prevalencia 1:100000	3,2	20-26	Crioglobu- linas	+++	++
Vasculitis Reumatoide	12,5	<1	25	AntiCCP	+++	+++

	INCIDENCIA (CASOS POR MILLÓN DE HABITANTES)	% DE CASOS CON HAD	% DE CASOS CON COMPROMI- SO RENAL	TEST SEROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS		
				SUBTIPO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Enfermedad de Behcet	0,6: 100000	<1	1-29	Ninguno		
Esclerosis sistémica	20	<1	12 variedad difusa, 1 variedad limitada	ANA	+++	+
				Variedad limitada: anticentrómero	+	++
				Variedad difusa: Antitopoisomerasa, antiRNApol	+	+++
Miopatía inflamatoria	Desconocido	<1	0	ANA, AntiJo1, AntiMi2	+	+++
EMTC	2.1	<1	<25	AntiU1RNP	+++	++
GNPS	0.4-1.5	<1	100	Anti-Estreptolisina	+++	++

TABLA 2. Epidemiología y diagnóstico de enfermedades asociadas a síndrome pulmón-riñón. Adaptado de West SC, Arulkumaran N, Ind PW, et al. Postgrad Med J 2013;89:274–283

VARIABLES	GRUPO DE ESTUDIO (N= 14)
Edad	44,6 años (16-70)
Mujeres	8 (58%)
Hombres	6 (42%)
Hemoglobina al ingreso	8gr/dL (6-12,4)
PaO2/FiO2 al ingreso	202 (65-357)
Creatinina al ingreso	6,16 mg/dL (1,58-18,9)
KDIGO 3 (RIFLE F)	9 (64%)
Presión arterial sistólica	145,6 (90-180) mmHg
Presión arterial diastólica	80,5 (40-100) mmHg
Requerimiento de diálisis	7/11 (63%)
Soporte ventilatorio	12 (85%)
Mortalidad	8 (66,6%)
Creatinina al egreso (sin diálisis)	1,3 mg/dL (0,33-2,07)
Dependencia de diálisis (vivo)	1 (14%)
Sobrevida a 6 meses libre de diálisis (si la necesitó)	4/7 (57%)

TABLA 3. Características clínicas de una cohorte colombiana de pacientes con síndrome pulmón – riñón. Tomado de Córdoba JP, et al. Revista Colombiana de Reumatología. Vol 22 (1): 11-5.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En este síndrome puede predominar la clínica renal o pulmonar, lo que suele distraer al clínico y predispone un diagnóstico tardío. De ahí que sea importante el mantener un bajo umbral de sospecha.

La hemorragia alveolar suele tener un curso clínico agudo o subagudo (éste último patrón con una duración promedio de 2.9 meses), con un espectro de síntomas de leve magnitud hasta la insuficiencia respiratoria. Los pacientes consultan por disnea, tos y hemoptisis, y desde el punto de vista paraclínico con anemia (descenso > 1gr/dL respecto a su valor basal) e hipoxemia. Una tercera parte de los pacientes no presenta hemoptisis, lo que hace difícil diferenciar la hemorragia alveolar de una neu-

monía. No obstante, la presencia de infiltrados con patrón alveolar en la radiografía con descenso progresivo de las cifras de hemoglobina debe alertar sobre esta entidad. Al examen físico se pueden escuchar crépitos.

Desde el punto de vista radiológico, se observan infiltrados con patrón alveolar de distribución simétrica, con predominio central y en bases pulmonares; sin embargo, hay casos en los que los hallazgos pueden ser focales – unilaterales y discernir con otras entidades puede ser difícil.

La gasimetría arterial suele mostrar hipoxemia (PaO₂ menor de 60mmHg); el mecanismo de esta condición es secundaria a “shunt” y alteración de la difusión, lo que explica la pobre respuesta al oxígeno a alto flujo en la mayoría de los casos.

En la tomografía axial computarizada de tórax (que idealmente debe ser de alta resolución) se pueden observar zonas de ocupación alveolar con o sin consolidación franca y áreas de vidrio esmerilado; en algunas oportunidades pueden verse nódulos con o sin cavitación. Una vez cesa la hemorragia, los infiltrados desaparecen en 3 a 4 días.

El diagnóstico definitivo de hemorragia alveolar se hace con el lavado bronco-alveolar a través de fibro-broncoscopia de forma cualitativa con el test de alícuotas (no hay aclaramiento con la infusión – retorno de 20mL de SSN 0.9% en tres oportunidades) y de forma más específica con la medición de hemosiderófagos (macrófagos cargados de hemosiderina con la tinción de azul de Prusia > 20% / 200 macrófagos).

El compromiso renal también es variable, desde la hematuria microscópica sin disfunción renal (asintomática), el síndrome nefrítico (hematuria, hipertensión y edemas), hasta la glomerulonefritis rápidamente progresiva (deterioro paulatino de la función renal en el transcurso de días a semanas, usualmente < 3 meses). El uroanálisis revelará datos de hematuria glomerular (> 3 GR, dismórficos > 80%, acantocitos >5%, cilindros hemáticos), piuria (>5 leucocitos, cilindros leucocitarios) y proteinuria cuyo rango no suele ser nefrítico (> 1gr, < 3gr/24h/1.73m²). En la enfermedad anti-membrana basal glomerular se pueden ver valores más altos de Creatinina sérica si se compara con los pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Dada la variabilidad etiológica de este síndrome pueden haber manifestaciones clínicas en otros sistemas y eventualmente pueden sugerir la causa subyacente o facilitar el estudio histopatológico en caso de ser necesario (úlceras nasales, orales, sinusitis, otitis, compromiso ocular, de nervio periférico o piel); es útil especialmente en casos en los que no se ha podido llegar de forma certera al diagnóstico y en los que intervenir estos órganos en lugar del pulmón o el riñón puede ser menos mórbido. Si el diagnóstico no está claro, se debe acudir a biopsia de riñón o de pulmón; el órgano se escogerá dependiendo del compromiso predominante y el estado clínico del paciente.

A continuación, en la **(tabla 4)** se presenta una propuesta de estudios paraclínicos necesarios en el momento de abordar a un paciente con síndrome pulmón-riñón.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS BÁSICOS	COMENTARIOS
Hemograma	Anemia, descenso progresivo de la hemoglobina, leucocitosis con neutrofilia (inflamación), eosinofilia (GEPA), trombocitosis (reactiva), trombocitopenia (LES, SAF, microangiopatías trombóticas, MAT)
PCR, VSG	Generalmente elevados en casos de vasculitis
Extendido de sangre periférica, deshidrogenasa láctica, reticulocitos, bilirrubina total y directa	Descartar hemólisis y presencia de esquistocitos (MAT)
Creatinina, BUN, calcio, fósforo, PTHi	Ver tendencia, evaluar cronicidad de la falla renal
Uroanálisis	Documentar hematuria de origen glomerular
Gasimetría arterial	Ver magnitud funcional del compromiso pulmonar
Tiempos de coagulación	Descartar diátesis hemorrágica o tiempo de tromboplastina prolongado en SAF
Rx de tórax - CT (TACAR)	Infiltrados alveolares y áreas de vidrio esmerilado; en casos de sangrado recurrente puede verse engrosamiento septal y cambios de fibrosis pulmonar. Se pueden observar nódulos que pueden cavitarse especialmente en GPA.
RUTINARIOS	
HIV, HCV, HBV, VDRL	Descartar inmunosupresión o compromiso asociado. Pueden tener implicaciones en el diagnóstico o la terapia (crioglobulinemia, uso de rituximab)
ANCA (IFI y/o ELISA)	Deben realizarse de forma rutinaria (causa más frecuente)
Anticuerpos anti-MBG	Deben realizarse de forma rutinaria (segunda causa más frecuente)
ANA	Diagnóstico de enfermedades del tejido conectivo
Complemento (C3 y C4)	Suelen estar bajos en LES y crioglobulinemia
Anticoagulante lúpico, AntiB2GP1, AntiCardiolipinas	Descartar SAF
DEPENDIENDO DEL CONTEXTO CLÍNICO	
Estudios microbiológicos en sangre y muestras respiratorias y de orina	De acuerdo a la sospecha: hemocultivos, cultivos de esputo – aspirado traqueal – LBA, Micobacterias, antígenos en orina, Film array en muestras respiratorias (ver texto, diagnóstico diferencial)
Procalcitonina	Alto valor predictivo positivo para neumonía adquirida en la comunidad

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS BÁSICOS	COMENTARIOS
BNP, NT-proBNP	Alto valor predictivo negativo para disfunción ventricular como causa de disnea
Ecocardiograma transtorácico	Descartar patología cardíaca: fracción de eyección, signos de disfunción diastólica, valvulopatías (hemorragia alveolar blanda, endocarditis infecciosa), compromiso pericárdico
Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)	Rara vez se realiza en la práctica médica (puede haber aumento de la difusión)
Anti DNA de doble cadena	Indica actividad por lupus
ENA, anti-centrómero, AntiSci70	Si hay sospecha de asociación con enfermedad del tejido conectivo
Crioglobulinas	Hipocomplementemia C4, asociación con HCV o síndrome de Sjögren
Screening toxicológico	Sospecha de abuso de sustancias
Biopsia renal	Diagnóstico definitivo (sensibilidad 91.5% para Vasculitis ANCA)
Biopsia pulmonar	Diagnóstico definitivo, rendimiento mayor a “cielo abierto” que trans-bronquial
Biopsia de otros tejidos comprometidos (nervio periférico, piel)	Diagnóstico definitivo: tejidos como piel, nervio periférico, ORL

TABLA 4. Estudios paraclínicos en pacientes con síndrome pulmón – riñón.

Desde el punto de vista histológico, en el pulmón se puede observar disrupción de la pared vascular con infiltración neutrofílica de los septos intersticiales y migración de eritrocitos al espacio alveolar (mecanismo conocido como *capilaritis*).

En el riñón se pueden observar zonas de necrosis fibrinoide glomerular en asociación con formación de medialunas, lo que se conoce como *glomerulonefritis necrotizante - crescéntica*, cuyo patrón predominante es focal y segmentario (no compromete todos los glomerulos, ni la totalidad del glomérulo afectado), con daño de la membrana basal glomerular y migración de fibrina, leucocitos y mediadores inflamatorios al espacio de Bowman.

Si en el estudio patológico se observan signos de vasculitis (necrosis fibrinoide, infiltración tisular, junto a degranulación y presencia de polvo nuclear neutrofílico en la pared vas-

cular), lo más probable es que se trate de una enfermedad asociada a anticuerpos ANCA; en este contexto, la presencia de granulomas no caseificantes sugiere una granulomatosis con poliangeitis (GPA); si además, hay infiltrado eosinofílico el diagnóstico más tentativo sería la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA).

Con la ayuda de la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica se pueden reconocer tres subtipos histológicos (cambios que son similares en ambos órganos, aunque están definidos especialmente para el compromiso renal):

- **Tipo 1:** cambios mediados por anticuerpos, específicamente anticuerpos del subtipo IgG contra la membrana basal glomerular (MBG); es el mecanismo causal del síndrome de Goodpasture.

- **Tipo 2:** es mediado por complejos inmunes, observándose depósitos granulares de varios subtipos de inmunoglobulinas y factores del complemento, observándose en enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia y síndrome de Sjögren. Si los depósitos son de IgA el diagnóstico sería vasculitis por IgA (púrpura de Henoch Schonlein).
- **Tipo 3:** o pauci-inmune, donde hay escasos depósitos, o en su defecto no existen. En este grupo se encuentran las vasculitis tipo ANCA (predominan los signos de vasculitis).
- **Tipo 4:** combinación de los tipos 1 y 3.
- **Tipo 5:** enfermedad asociada a complejos inmunes que no cumplen definición para otras categorías o enfermedad pauci-inmune ANCA negativo.

El diagnóstico diferencial en el síndrome pulmón-riñón incluye entidades que cursan con disfunción pulmonar y renal de forma concomitante, por ejemplo:

- Falla cardíaca aguda con edema pulmonar y falla renal aguda pre-renal.
- Enfermedades infecciosas: hantavirus, leptospirosis, legionella, malaria, staphylococcus aureus.
- Enfermedades oportunistas en inmunocomprometidos: micobacterium tuberculosis, infección por micobacterias no tuberculosas, hongos, adenovirus.
- Endocarditis infecciosa: disfunción valvular con edema pulmonar y glomerulonefritis hipocomplementémica.
- Intoxicación por Paraquat.
- Trombosis de vena renal o de cava inferior con embolia pulmonar.
- Neoplasia pulmonar con glomerulopatía asociada.

Tratamiento

Como se mencionó previamente, como pre-requisito, estos pacientes deben manejarse en centros de referencia, y ojalá en una unidad de alta dependencia (UCE – UCI). Inicialmente deben ser estabilizados conforme al ABC de la reanimación (*airway, breathing, circulation*).

El horizonte terapéutico del síndrome va orientado a disminuir la mortalidad asociada a la insuficiencia respiratoria y aumentar la supervivencia renal. Dadas las implicaciones pronósticas que tiene el inicio temprano de la terapia, ésta puede iniciarse si la sospecha clínica es alta aún sin la confirmación diagnóstica (escenario frecuente dado el tiempo necesario para la obtención de los resultados de estudios serológicos y de patología).

De forma empírica, los pacientes con síndrome pulmón-riñón se manejarán con la combinación de terapia de recambio plasmático, pulsos de esteroides y ciclofosfamida, mientras se logra definir la causa. A continuación, se presenta la justificación a esta recomendación:

1. En vasculitis ANCA, los pacientes casi siempre pertenecen al subgrupo con mayor riesgo de complicaciones que por definición son aquellos con creatinina $> 5.7\text{mg/dL}$, hemorragia alveolar difusa o compromiso orgánico que amenaza la vida, lo que indica el inicio de tratamiento.

Podemos dividir el tratamiento en una etapa de inducción de la remisión y otra de mantenimiento; en la primera de ellas se usan altas dosis de medicamentos inmunosupresores y en la segunda se busca conservar la inactividad de la enfermedad. **La inducción de la remisión** se realiza con recambio plasmático (60mL/Kg, sesiones diarias hasta que mejore la hemorragia alveolar, posteriormente interdiarias, para completar 7-10 en total), asociado esteroides (metilprednisolona 500mg intravenosos cada día por 3 días, continuando con prednisolona 1mg/Kg por un mes, para posterior desmonte en 4-5 meses), y ciclofosfamida intra-

venosa en pulsos (0.5-1gr/m² SCT cada dos semanas por 3 dosis, luego cada 3 semanas por otras 3 dosis) o rituximab (375mg/m² SCT semanal por 4 semanas).

En pacientes con Creatinina >5.7mg/dL se podría considerar plasmaféresis para impactar desenlaces renales, pero no en mortalidad. La ciclofosfamida puede administrarse vía oral, sin embargo, al comparar este régimen con la terapia intravenosa, ésta última modalidad tuvo una dosis acumulada menor (lo que impacta en el riesgo de cistitis hemorrágica), y mayor chance de lograr inducción de la remisión. **El mantenimiento de la remisión** se hace con dosis bajas de corticosteroides asociados a azatioprina, rituximab, metotrexate o micofenolato, por al menos 24 meses.

2. Los pacientes con **síndrome de Goodpasture (anti-MBG)** deben manejarse con plasmaféresis diaria por 10 a 14 días (o hasta que los anticuerpos anti-MBG sean indetectables), esteroides (metilprednisolona 500mg intravenosos cada día por 3 días, continuando con prednisolona 1mg/Kg para discontinuar de forma paulatina en 6 meses) y ciclofosfamida mensual por 3 meses. Hay reportes de casos de terapia con Rituximab. No requieren terapia de mantenimiento.

3. Los pacientes con síndrome pulmón-riñón asociado a **enfermedad del tejido conectivo** requerirán manejo con pulsos de esteroides asociados a ciclofosfamida; en los casos relacionados con síndrome antifosfolípido catastrófico, será necesario iniciar terapia anticoagulante, pudiéndose asociar además plasmaféresis, rituximab e inmunoglobulina.

4. En vasculitis por IgA, el tratamiento de elección son los corticosteroides; en caso de presentarse compromiso pulmonar significativo se puede asociar a ciclofosfamida.

Consideraciones adicionales:

- Debe darse profilaxis antiparasitaria ante el riesgo de hiperinfección por *strongyloides stercoralis*, secundario a las altas dosis de corticosteroides.
- Los recambios plasmáticos deben hacerse con plasma fresco congelado si hay sangrado activo, alto riesgo de sangrado o si el paciente va a ser llevado a biopsia renal. En caso de infección podrían hacerse con Inmunoglobulina.
- Los pacientes expuestos a rituximab deben ser tamizados para infección por Hepatitis B.
- Dado que la ciclofosfamida es un medicamento que produce emesis, emetizante, está indicada la profilaxis para este síntoma.
- Los pacientes con vasculitis ANCA que se manejan con altas dosis de esteroide y ciclofosfamida deben recibir profilaxis para pneumocystis jirovecii con trimetoprim-sulfametoxazol (80/400mg al día o 160/800mg interdiarios); en el periodo de mantenimiento este medicamento puede reducir las recaídas en pacientes con GPA.
- En pacientes con síndrome de Goodpasture que quedan dependientes de terapia de reemplazo renal debe diferirse el trasplante renal hasta estar al menos 6 meses sin anticuerpos detectables.

Referencias

- Bosch X, Font J. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus* (1999) 8, 258–62.
- Córdoba JP, et al. Síndrome pulmón-riñón: serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *Revista Colombiana de Reumatología*. Vol 22 (1): 11-5.
- Gomez J. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. *Arch Bronconeumol* 2008;44:428-36.
- Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Paoliuca G, Martellucci S, Turchetta R, Longo L, De Vincentiis M. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015 Mar;14(3):246-53.
- Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:108-12.
- Ioachimescu O, Stoller J. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med*. 2008 Apr;75(4):258, 260
- Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 6;12(10):1680-1691.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010 May;137(5):1164-71.
- Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev*. 2010 Aug;9(10):657-60.
- Martínez-Martínez MU, Oostdam DAH, Abud-Mendoza C. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19: 27.
- McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, Wathen C, Luqmani R. Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physicians. *Respir Med*. 2011 Oct;105(10):1413-21.
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):723-9.
- Papiris SA1, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes--an update for the intensivist. *Crit Care*. 2007;11(3):213.
- Risso JA, Mazzocchi O, De All J, Gnocchi C. Síndrome pulmón – riñón. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 663-73
- Rodriguez W, Hanania N, Guy E, Guntupalli J. Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002 Oct;18(4):881-95
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J14, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındag N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94.
- West SC, Arulkumaran N, Ind PW, et al. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J* 2013;89:274–283

Enfoque clínico del paciente con cefalea

Andrés José García Montoya

Profesor Ocasional

Departamento Medicina Interna Universidad de Antioquia

Médico Internista

IPS Universitaria, Clínica León XIII

La cefalea es uno de los síntomas de más frecuente presentación tanto en los servicios de urgencias como en la consulta diaria del clínico.

Tradicionalmente, la cefalea se ha clasificado en primaria (incluye: migraña, tipo tensión y cefalea en racimos) y secundaria (por ejemplo: trauma, infección, desórdenes vasculares intra-cerebrales o dolor atribuido a otras estructuras craneofaciales).

A pesar de que la mayoría de las veces las cefaleas son primarias y de buen pronóstico, hay un porcentaje de cefaleas graves que pueden ser catastróficas para la salud del paciente.

La idea de esta revisión es hacer un enfoque desde el punto de vista del médico de la atención primaria con énfasis en las cefaleas más frecuentes y las más graves (catastróficas).

Vamos a dividir en varios pasos la aproximación clínica del paciente que nos consulta por cefalea.

Primer paso: anamnesis y examen clínico inicial

Cuando un paciente nos llega a urgencias o a un servicio de consulta con este síntoma, tenemos que tener en cuenta estos puntos claves:

- Gravedad de la cefalea que puede ir desde leve a alta intensidad (“la más grave de la vida del paciente”). Éste último grado de intensidad puede apreciarse en cefalea tipo “trueno” u otros tipos de cefalea de altísima intensidad y brusca aparición y necesita atención prioritaria.
- Antecedentes: hay que hacer énfasis en el estado de inmunosupresión del paciente, especialmente en presencia de cáncer o infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La ocurrencia de cefalea en estos dos tipos de pacientes amerita la búsqueda de una causa secundaria y la realización de estudios especiales intrahospitalarios.
- Indagar sobre los medicamentos habituales: insistir en el uso consuetudinario de analgésicos; si es así, se debe tener en cuenta la cefalea por sobreuso de analgésicos.
- En mayores de 50 años debemos preguntar por síntomas específicos que hagan sospechar una arteritis temporal, tales como: claudicación mandibular, alteraciones visuales o debilidad muscular. En estos pacientes, se debe realizar un hemograma con velocidad de sedimentación globular (VSG); una elevación mayor de 50 mm/h en esta última prueba es sugestiva de esta enfermedad y hacen necesaria la hospitalización y realización de estudios adicionales.

- Hay que precisar otros síntomas asociados a la cefalea tales como: náuseas, vómito y sus características (en proyectil), foto y fonobia o síntomas autonómicos (epifora e hiperhidrosis) para sospechar cefalea en racimos o autonómica, meningitis o una crisis migrañosa.
- En el examen clínico naturalmente, el neurológico es la clave: evaluar estado de conciencia, presencia de rigidez de nuca, alteraciones pupilares, compromiso de pares craneales, fondo de ojo, focalización neurológica, anomalías y alteración en la sensibilidad de las arterias temporales. Todo lo anterior, es fundamental para aclarar la etiología de la cefalea.

El término “banderas rojas” hace referencia a la presencia de estos hallazgos que acabamos de describir y otros, que el contexto clínico de cada paciente lo definirá.

Segundo paso: clasifique la cefalea

Con el interrogatorio y el examen clínico usted debe definir qué tipo de cefalea tiene su paciente y el paso a seguir. En términos prácticos dividiremos los pacientes en dos grupos: cefalea de alta intensidad con banderas rojas y cefalea de baja intensidad y sin banderas rojas.

1. Cefalea de alta intensidad y banderas rojas: posibilidad de catástrofe clínica (*ver figura No.1*):

esto es lo primero que tenemos que discernir para diagnosticar a tiempo una cefalea muy grave. Son cinco escenarios que mencionaremos en este grupo:

- a) Cefalea tipo trueno (“thunderclap”):** se caracteriza por su gravedad y presentación súbita con máxima intensidad de segundos a minutos y puede durar entre una hora y diez días. Las posibilidades diagnósticas diferenciales a considerar son: hemorragia subaracnoidea, disección arterial, trombosis de senos venosos, síndrome

de vasoconstricción reversible o apoplejía pituitaria. Todas las condiciones anteriores son potencialmente graves.

El paso inicial es una imagen (tomografía axial computarizada de cráneo, TAC). Si el resultado no ofrece diagnóstico, se procede a realizar una punción lumbar en busca de hemorragia o xantocromía; si tampoco hay alteración, es posible que necesitemos una interconsulta urgente con el neurólogo y la realización de una resonancia magnética (RNM) con cortes vasculares.

En la mayoría de casos, este tipo de cefalea es inexplicable -posiblemente haciendo parte de una cefalea primaria-; sin embargo, hasta en un 17% de casos se documenta una enfermedad potencialmente grave neurovascular, siendo la hemorragia subaracnoidea la más frecuente.

- b) Cefalea con sospecha de meningitis:** este tipo de cefalea también hace parte de la alarma clínica por sus nefastas consecuencias sin un diagnóstico y tratamiento oportunos. Se debe considerar en todo paciente con cefalea, fiebre, alteraciones cognitivas, vómito, rigidez nuchal y otros signos clínicos de irritación meníngea. Si se sospecha, se debe proceder sin dilaciones a una punción lumbar e iniciar antibióticos de acuerdo a las guías establecidas. Solo en casos de tener un paciente con inmunodeficiencia tipo VIH, focalización neurológica o papiledema, se debe realizar una TAC de cráneo, previo a la punción.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de casos los pacientes con cefalea y fiebre que consultan en urgencias no tienen meningitis bacteriana o aséptica y los síntomas son consecuencia de una enfermedad sistémica febril o una infección de los senos paranasales.

- c) Cefalea con sospecha de arteritis temporal:** a pesar que la arteritis temporal es una entidad que puede tener una presentación subaguda, la incluimos en las cefaleas de alarma por sus complicaciones graves como el compromiso ocular y ceguera.

Todo paciente mayor de 50 años con cefalea nueva o que cambie de patrón, historia de claudicación mandibular, síntomas de polimialgia reumática o sensibilidad en las arterias temporales, se le debe realizar un hemograma con velocidad de sedimentación globular. Si esta última es mayor de 50mm/h se debe considerar el diagnóstico con hospitalización, confirmación con imágenes (doppler de arterias temporales) y definir estudio histológico.

d) Cefalea trigeminal y en “racimos”: es un tipo de cefalea primaria rara pero es la más común de las cefaleas autonómicas trigeminales - la incluimos en este grupo por su gravedad -. Los pacientes refieren un intenso dolor unila-

teral de predominio orbitario y en región temporal de duración entre 15-180 minutos con una frecuencia de ataques entre 1 y 8 veces al día y se asocia a síntomas autonómicos (hiperhidrosis, epifora y congestión nasal).

e) Cefalea con sospecha de lesión ocupante de espacio en sistema nervioso central: en todo paciente con cefalea y antecedente previo de trauma encefalocraneano (TEC), cáncer (sospecha de metástasis) o infección por HIV (sospecha de toxoplasmosis, tuberculosis o linfoma) con presencia o no de signos de focalización neurológica, papiledema o vómito, debe realizarse una imagen en busca de lesión expansiva.

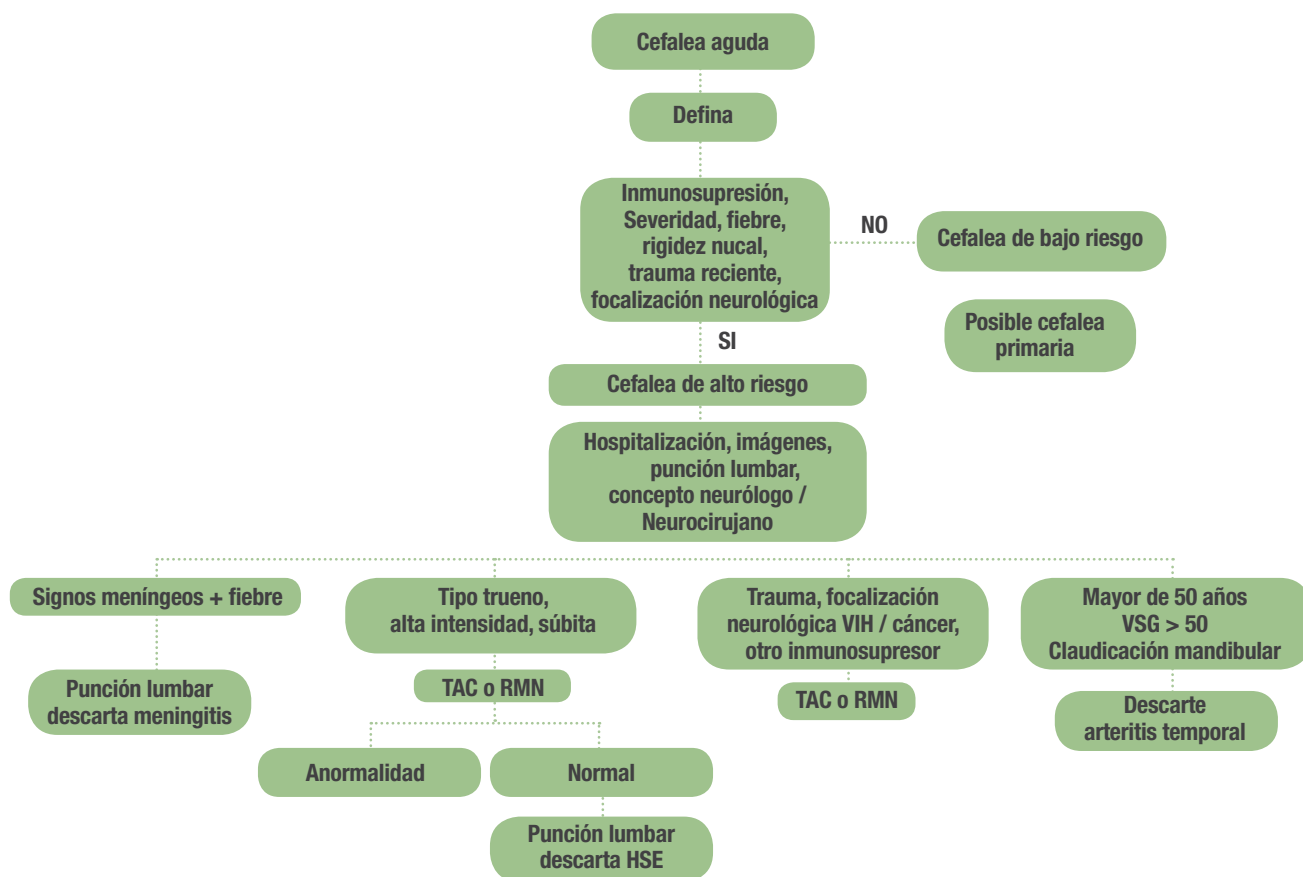


FIGURA NO.1. Enfoque clínico del paciente con cefalea de alta intensidad y banderas rojas.

2. Cefalea sin banderas rojas, de baja intensidad (ver figura No.2): cuando un paciente con cefalea no tiene signos ni síntomas de gravedad como los descritos previamente, muy posiblemente estemos ante una cefalea primaria. Entre la cefalea tipo tensión y la migraña están el 80% de las causas de todas las cefaleas primarias. Mencionaremos también la cefalea por sobreuso de analgésicos, cada vez más frecuente en nuestra población.

a) Migraña: es la cefalea clásica por antonomasia, causa frecuente de consulta tanto en los servicios de urgencias como en la consulta del médico primario y el neurólogo. Su inicio ocurre a edades tempranas (10-14 años) y su incidencia declina después de los 40 años. El síntoma es más frecuente en mujeres y es una causa frecuente de ausentismo laboral, disminuyendo la calidad de vida de las personas.

Algunas claves clínicas para sospechar migraña son:

- Cefalea en paciente joven.
- Cefalea recurrente.
- Cefalea desencadenada por alimentos, luz, sonidos y olores.
- Síntomas que ocurren antes o después del dolor de cabeza como bostezos, sensibilidad a la luz, dolor cervical y fatiga.
- Síntomas de aura: alteraciones visuales (líneas onduladas, oscuras o brillantes), cambios sensoriales (entumecimiento u hormigueo), alteraciones del lenguaje y vértigo.

b) Cefalea tipo tensión: el pico de prevalencia de esta patología está entre los 40 a 49 años; se puede presentar como episodios esporádicos pero también como síntoma diario y crónico.

Las claves para la sospecha clínica:

- Bilateral, no pulsátil, tipo opresiva o punzante; puede haber sensibilidad dolorosa especialmente en la región cervical.
- Intensidad leve a moderada.
- No tiene factores desencadenantes. No se asocia a náuseas o vómito.
- Con frecuencia, se asocia con trastorno depresivo o ansiedad en un 50% de casos.

c) Cefalea asociada a sobreuso de analgésicos: mención especial amerita esta cefalea, frecuente en nuestra población que abusa de medicamentos. Generalmente, son pacientes con cefalea primaria (migraña) que consumen cualquier tipo de analgésicos desde narcóticos, triptanes, acetaminofén e incluso anti inflamatorios no esteroideos (AINEs). No está clara la cantidad de dosis de analgésicos y su tiempo de consumo, pero se plantea que al menos el medicamento sea ingerido por 3 meses.

Las claves clínicas para pensar en este tipo de cefalea son:

- Cefalea diaria por lo menos 15 días o más al mes.
- Uso continuo de uno o más analgésicos por al menos 10 días por mes.
- La cefalea no mejora e incluso empeora con el uso de analgésicos.
- Puede haber una cefalea de rebote al suspender los analgésicos con síntomas vegetativos (vómito, hipotensión, náuseas) entre 3 a 5 días después.
- Está fuertemente asociada a comorbilidad psiquiátrica como depresión, ansiedad y trastorno de pánico.

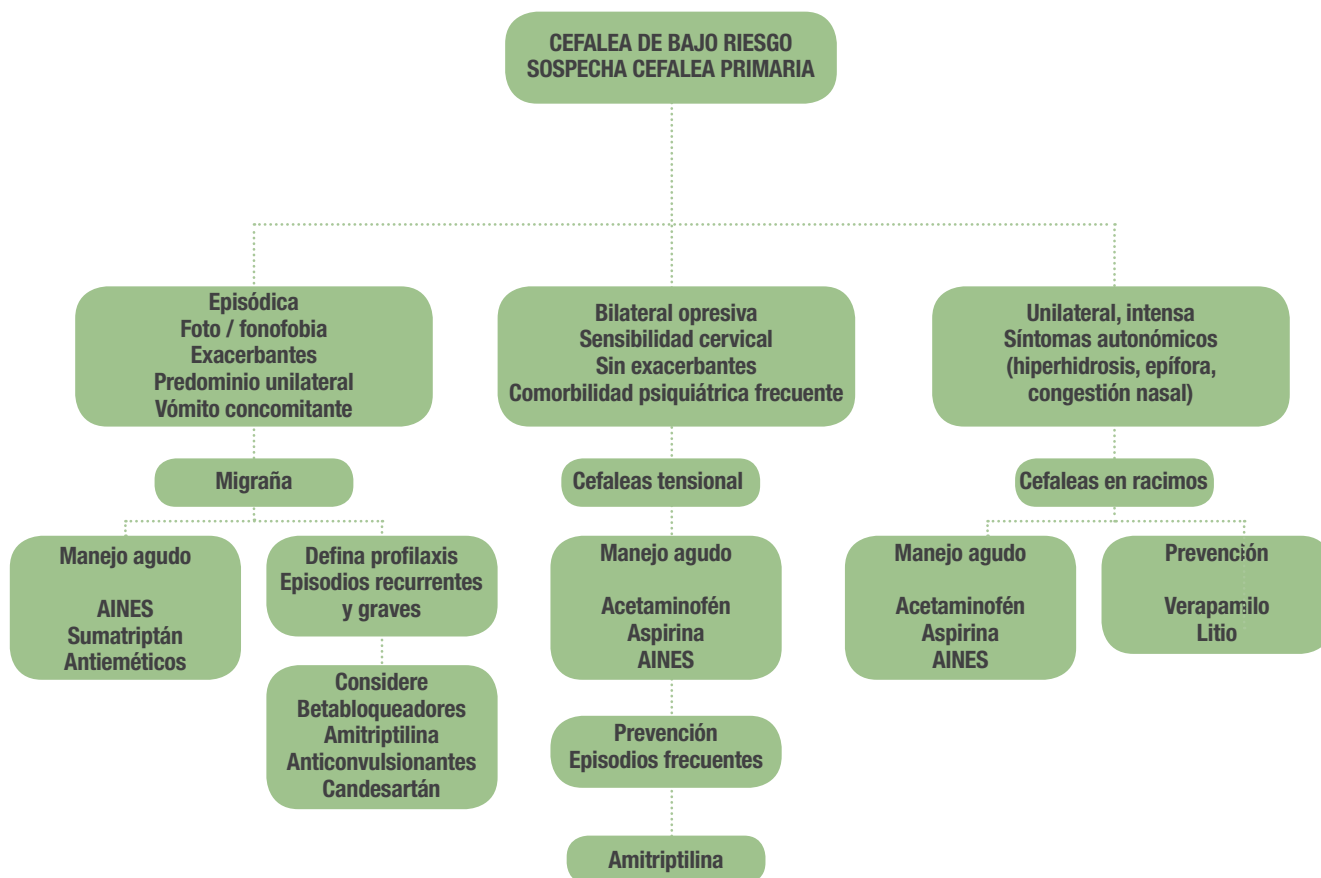


FIGURA NO. 2. Enfoque clínico del paciente con cefalea sin banderas rojas

Tercer paso: considerar la realización de imagen

Se desaconseja el uso rutinario de TAC y RMN en pacientes con cefalea primaria, es decir, en la mayoría de casos que consultan por cefalea.

Las indicaciones para realizar una imagen, incluyen:

- Cefalea pos traumática.
- Cefalea abrupta de reciente inicio.
- Cefalea tipo trueno.
- Cefaleas autonómicas trigeminales.
- Cefaleas posicionales persistentes.
- Sospecha de arteritis temporal.

- En pacientes embarazadas, inmunodeprimidos o con cáncer.
- Focalización neurológica y papiledema.

Cuarto paso: inicie tratamiento agudo y considere estrategias de prevención

(ver resumen en la tabla No.1 y No.2)

Describiremos el tratamiento de las cefaleas primarias; las secundarias (trueno, meningitis, arteritis temporal) tendrán un manejo específico que sobrepasa esta revisión. Dividiremos las estrategias terapéuticas en agudas y crónicas o preventivas.

a) Crisis aguda de migraña: la mayoría de los episodios de migraña son manejados por el paciente; en algunos casos, se requiere manejo hospitalario cuando no mejoran con la medidas iniciales. Hay que recalcar que una de las premisas en el manejo abortivo de la crisis es el inicio del tratamiento lo más rápido posible cuando la cefalea inicie con premonitorios o síntomas iniciales dolorosos - esto podría limitar la crisis y evitar mayor intensidad en su ocurrencia -.

Tratamiento agudo: las opciones disponibles son los AINEs, acetaminofén, triptanes, ergotamina y sus derivados. Ninguno de estos medicamentos muestran superioridad entre sí. La mayoría de los pacientes no están libres completamente de dolor en las dos horas de inicio del tratamiento; se pueden usar terapias combinadas (AINEs más triptanes, acetaminofén más cafeína). La elección dependerá de patrones individuales y experiencias previas del paciente. Se recomienda en todos los ataques agudos usar concomitante un agente antiemético (metoclopramida).

b) Cefalea tipo tensión: también es de manejo propio del paciente con analgésicos simples tales como aspirina, AINEs y acetaminofén. La elección del tratamiento dependerá de su eficacia previa y las comorbilidades que contraindiquen el uso de algún medicamento. Se desaconseja el uso de los opioides.

Manejo crónico y preventivo

a) Migraña: la decisión se basará en varios factores incluyendo la frecuencia en los ataques, gravedad, comorbilidades y experiencia previa con medicamentos. En general, se recomienda iniciar tratamiento profiláctico en pacientes con crisis por lo menos una vez por semana o cuatro o más días por mes. *(Ver en la tabla No.1, las opciones).*

b) Cefalea tipo tensión: la profilaxis debe ser considerada en pacientes con cefalea frecuente o en quienes no respondan adecuadamente a la terapia abortiva. La amitriptilina en dosis bajas es el tratamiento de elección y el más estudiado en estos casos; tiene efecto tanto en el control del dolor como en las molestias musculares. También se ha utilizado tizanidina y más recientemente, mirtazapina. No se ha comprobado el beneficio de otro tipo de medicamentos antidepresivos como sertralina o fluoxetina.

c) Cefalea por sobreuso de analgésicos: de difícil manejo, sin consenso claros. La recomendación básica es suspender o reducir el medicamento implicado, iniciar manejo para abstinencia y rebote al retirar el medicamento y tratamiento profiláctico. Posiblemente los pacientes puedan necesitar hospitalización para hidratación, uso de otros AINEs, antieméticos, esteroides, consulta al neurólogo y considerar profilaxis con tricíclicos.

	MIGRAÑA	CEFALEA TENSIONAL	RACIMOS (O "CLUSTER")
Primera Línea	AINEs (ibuprofeno 400 mg cada 8 horas o naproxeno 500 mg cada 12 horas), ASA 1000 mg, dosis única o acetaminofén 1000 mg cada 8 horas	ASA 500-1000 mg dosis única diaria o AINEs o Acetaminofén 500 mg -1000 mg cada 8 horas	Altos flujos de O ₂ Sumatriptán 6 mg subcutáneos (SC)
Segunda Línea	Triptanes: sumatriptán 100 mg oral o similares; si hay vómito : sumatriptán 6 mg SC y metoclopramida intravenoso (IV)		Esteroides 1 mg/kg por 5-7 días
Tercera Línea	Naproxeno 500 mg cada 12 horas y triptanes		

TABLA NO. 1. Tratamiento agudo de las cefaleas primarias más comunes

	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS	INDICACIONES
PRIMERA LÍNEA			
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)	Bajas, menos de 50 mg/día	Sequedad de mucosas, ganancia de peso, retención urinaria	Ideal en pacientes con insomnio o comorbilidad psiquiátrica asociada (ansiedad o depresión)
Anticonvulsivantes: Topiramato, Divalproato	Usuales	Pérdida de peso, parestesias, depresión	Opción en obesos (topiramato)

DOSIS		EFFECTOS ADVERSOS	INDICACIONES
SEGUNDA LÍNEA			
Beta bloqueadores (Metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)	Bajas, menos de 50 mg/día	Sequedad de mucosas, ganancia de peso, retención urinaria	Ideal en pacientes con insomnio o comorbilidad psiquiátrica asociada (ansiedad, depresión)
Candesartán	8 mg/día	Hipotensión, hipercalemia	Poca experiencia en su uso

TABLA NO. 2. Estrategias de prevención o tratamiento crónico

Referencias

- Becker, W. J., Findlay, T., Moga, C., Scott, N. A., Harstall, C., & Taenzer, P. (2015). Guideline for primary care management of headache in adults. *Canadian Family Physician*, 61(8), 670-679.
- Charles, A. (2017). Migraine. *New England Journal of Medicine*, 377, 553-61.
- Hainer, B. L., & Matheson, E. M. (2013). Approach to acute headache in adults. *American family physician*, 87(10).
- Loder, E., & Rizzoli, P. (2008). Tension-type headache. *Bmj*, 336(7635), 88-92.

Síndromes pericárdicos del adulto

Santiago Patiño Giraldo

Profesor Asistente

Departamento Medicina Interna Universidad de Antioquia

Médico Internista

Hospital Universitario Pablo Tobón Uribe

Introducción

El pericardio es una serosa de estructura histológica relativamente simple con funciones múltiples. Sus afecciones, que pueden explicarse por múltiples causas, se agrupan en tres grandes síndromes clínicos: pericarditis, pericarditis constrictiva y taponamiento cardíaco.

Del contexto temporal y el cortejo sintomático sistémico, así como del apoyo de ayudas diagnósticas, se determina el síndrome clínico, su etiología y el tratamiento. Al final de la lectura de este capítulo se estará en capacidad de:

- Conocer la epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad pericárdica
- Identificar el cuadro clínico y la etiología de los síndromes pericárdicos
- Establecer los cambios en laboratorios de primer nivel del paciente con pericarditis
- Plantear un plan de tratamiento en el paciente con síndrome pericárdico

Bases teóricas para comprender los síndromes pericárdicos

No se pretende en este apartado profundizar en la anatomía y fisiopatología del pericardio, el lector interesado puede consultarlo en referencias recientes ⁽¹⁾. Sin embargo, es importante recordar algunos aspectos básicos de estos tópicos: el pericardio es una serosa histológicamente compuesta por una monocapa de células mesoteliales –pericardio visceral- y matriz de colágeno –pericardio parietal- con un espacio entre ellas lleno de aproximadamente 50 mL de líquido producto de la ultrafiltración del plasma.

Son cuatro las funciones que se han descrito del pericardio:

- **Mecánica:** limitando la distensión cardíaca, la interacción de las cámaras cardíacas y la relación presión/volumen
- **Membranosa/serosa:** sirviendo como reductor de fricción y de barrera mecánica a la infección
- **Metabólica:** producción de sustancias que intervienen en los sistemas inmune, vasomotor, fibrinolítico y simpático.

- **Ligamentoso:** limitando los movimientos cardíacos que pueden presentarse por la ventilación u otros movimientos de la caja torácica.

Dada su estructura histológica simple, la respuesta frente al daño se reduce al aumento de líquido, fibrina y células inflamatorias, proceso que se conoce como **pericarditis**. De acuerdo a los procesos de cicatrización de dicha serosa se podrán generar alteraciones en su composición y elasticidad produciendo la **pericarditis constrictiva**. Si este último fenómeno es temporal y limitado se considera una **constricción-efusión**. Además, si la velocidad de acumulación es rápida o alcanza un tamaño considerable, se alterará la hemodinámica cardíaca deviniendo el **taponamiento cardíaco**. La dificultad de los síndromes pericárdicos no está entonces en su fisiopatología sino en el hecho de que casi cualquier enfermedad –infecciosa, neoplásica, inmune, metabólica, iatrogénica, traumática- pueden producirlos.

Epidemiología y etiología

El síndrome pericárdico más frecuente es la pericarditis aguda. A pesar de tener unos criterios diagnósticos claros, se tienen dificultades para conocer su incidencia y prevalencia. Estudios en diferentes latitudes presentan una incidencia de 3 a 27 por 100.000 personas/año. Si se consideran estudios de hospitalización en ancianos, esta explica el 0.2% de las hospitalizaciones y se estima que el 5% de las consultas al servicio de urgencias por dolor torácico no coronario se explican por enfermedad pericárdica⁽²⁾.

En cuanto a la pericarditis constrictiva, se calcula que aproximadamente el 9% de las pericarditis desarrollarán este patrón clínico. Esto dependerá de su etiología primaria⁽³⁾. El derrame pericárdico se presenta en el 60% de los casos de pericarditis y un 5% de estos terminan en taponamiento cardíaco. Este riesgo es mayor si la velocidad de acumulación es rápida –por ejemplo, en el caso del trauma o iatrogenia- o si está asociado a neoplasia, hemodiálisis, tuberculosis o radiación ionizante.

El responsable etiológico de la pericarditis varía dependiendo del nivel de desarrollo de los países (**ver figura No.1**). Se conoce que en sitios con bajo nivel de desarrollo económico más de la mitad de los casos responden a pericarditis tuberculosa. A medida que se aumenta el nivel económico y de desarrollo, la mitad de los casos son idiopáticos, repartiéndose el resto en causas infecciosas, neoplásicas, iatrogénicas y reumatológicas. No hay estudios epidemiológicos en nuestro medio y dada la diversidad económica del país e incluso de las mismas ciudades, es difícil estimar cuál de estos comportamientos es el nuestro.

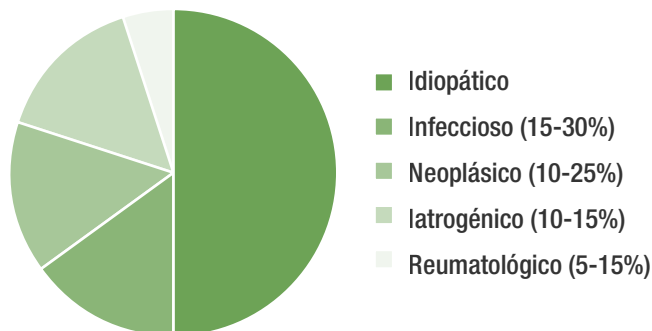
Se entiende como pericarditis idiopática aquella en la cual, luego de un interrogatorio juicioso, no es evidente la causa, y esta se explica en la mayoría de sus casos por una etiología viral lo cual es soportado por el pródromo respiratorio que frecuentemente precede este síndrome clínico.

La pericarditis piógena o purulenta es rara en términos generales y se asocia a microorganismos productores de neumonía o de infección de tejidos blandos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Como se mencionó previamente, en países en desarrollo la pericarditis tuberculosa siempre debe sospecharse. La infección por hongos y parásitos, incluso en el inmunocomprometido, es exótica.

La pericarditis maligna es producto principalmente de neoplasias de mama y pulmón; muy ocasionalmente se puede presentar secundaria a compromiso de tumores gastrointestinales y más infrecuentemente aún como lesiones primarias del pericardio o del corazón.

La etiología iatrogénica se da en los postoperatorios de cirugía cardiovascular o de tórax (conocida como síndrome de Dressler) y la radioterapia cuyo campo incluya el mediastino. Finalmente, siendo una manifestación aislada y rara de cualquier enfermedad reumatológica, la pericarditis puede ser secundaria a esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

PAÍSES DESARROLLADOS



PAÍSES EN DESARROLLO

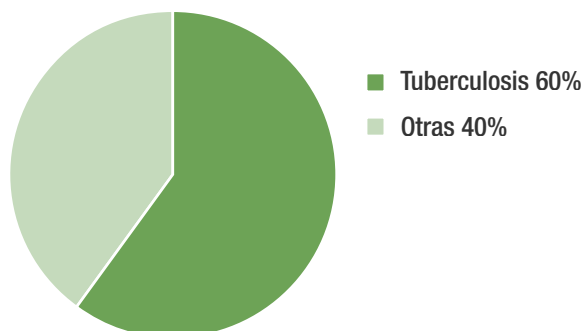


FIGURA NO. 1. Etiología de la pericarditis, según lugar de origen.

Finalmente, el derrame pericárdico producto de la falla cardíaca, la insuficiencia renal o hepática crónica y la disección de aorta tienen una fisiopatología similar a los trasudados pleurales y no producen clara inflamación pericárdica. Lo que sí pueden producir es taponamiento cardíaco por su eventual velocidad de crecimiento en forma acelerada.

Abordaje diagnóstico

Los síntomas cardinales de los síndromes pericárdicos son: el dolor torácico en el caso de la pericarditis y la disnea en el caso de la pericarditis constrictiva y el taponamiento cardíaco. Para un adecuado abordaje diagnóstico es necesario considerar durante el desarrollo de la enfermedad actual: la edad del paciente, el tiempo de evolución de los síntomas e indicios de falla cardíaca derecha. En la revisión por sistemas se debe de interrogar explícitamente por: fiebre, pródromos virales y pérdida de peso. De los antecedentes, vale la pena destacar: estado inmunológico, cirugías previas, síndrome coronario agudo y neoplasia u otras enfermedades crónicas (falla cardíaca o renal, así como enfermedades reumatológicas).

En el examen físico es de vital importancia considerar: la presión arterial y su comportamiento con la inspiración (para evaluar el pulso paradójico o caída de 10 mmHg o más durante la inspiración) y el estado de las venas de cuello (ingurgitadas en el caso de taponamiento o con colapso diastólico en la pericarditis constrictiva). El frote pericárdico es altamente sugestivo de pericarditis, aunque su frecuencia no es lo que se quisiera (**escanear código QR de la figura No.2 para escuchar un ejemplo**). Finalmente, la evaluación de la temperatura y los signos de falla cardíaca derecha, completan el enfoque diagnóstico.



FIGURA NO. 2. Enlace QR a auscultación de frote pericárdico.

Es importante aclarar que el pulso paradojal no es patognomónico de taponamiento cardíaco; también está presente en la pericarditis constrictiva, la enfermedad pulmonar obstructiva aguda y crónica, el derrame pleural masivo, el infarto del ventrículo derecho y la embolia pulmonar.

El resumen de los criterios diagnósticos de los síndromes pericárdicos se encuentra en la **(tabla No. 1)**

SÍNDROME CLÍNICO	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Pericarditis aguda	Dos de los siguientes: 1. Dolor pericárdico o pleurítico 2. Presencia de frote pericárdico 3. Cambios electrocardiográficos compatibles 4. Derrame pericárdico
Pericarditis crónica	Dos de los criterios de pericarditis aguda por más de 3 meses
Pericarditis recurrente	Dos episodios de pericarditis aguda con un espacio libre de síntomas entre episodios de 6 o más semanas
Pericarditis tuberculosa	Derrame pericárdico y más de 6 puntos en el siguiente puntaje: 1. Fiebre (1 punto) 2. Sudoración nocturna (1 punto) 3. Pérdida de peso (2 puntos) 4. Niveles de globulina mayores a 4 gr/l (3 puntos) 5. Leucopenia < 10.000 (3 puntos)
Pericarditis purulenta	Criterios de derrame pericárdico más 1. Sepsis 2. Relación glucosa líquido pericárdico/sérico < 0.3
Pericarditis constrictiva	1. Falla cardíaca derecha sin causa aparente 2. Colapso yugular diastólico 3. Calcificaciones o engrosamiento pericárdico 4. Signos ecocardiográficos de constricción
Taponamiento cardíaco clínico *	1. Distensión de venas del cuello 2. Hipotensión

* El taponamiento cardíaco es un continuum por lo que pueden encontrarse hallazgos hemodinámicos (presión pericárdica igual a presiones intracavitarias derechas en tele diástole) y ecocardiográficos (colapso de cavidades) mucho antes de la triada descrita.

TABLA NO. 1. Criterios diagnósticos de los síndromes pericárdicos

En cuanto a las ayudas diagnósticas no se requiere para el caso de la pericarditis aguda de una batería compleja de estudios. El hemoleucograma, la proteína C reactiva, la creatinina, el nitrógeno ureico y la troponina (si se sospecha miopericarditis) son suficientes. Se recomienda ordenar serología para VIH en pacientes de riesgo y estudios para tuberculosis (baciloscopia) en aquellos sintomáticos respiratorios. El uso de la tuberculina en estos casos es discutible. Otros estudios específicos como los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos nucleares extractables (ENA) y el complemento, no son necesarios de rutina y solo se ordenan en caso de otras manifestaciones sistémicas sugestivas de enfermedad autoinmune.

El electrocardiograma, es el estudio funcional de primer apoyo al diagnóstico de pericarditis. El bajo voltaje generalizado y el descenso del segmento PR son característicos. Cabe recordar que hay cuatro fases de la pericarditis desde el punto de vista electrocardiográfico: 1) elevación difusa del ST con descenso del PR, 2) normalización del ST con aplanamiento de ondas T, 3) inversión de las ondas T y 4) normalización del EKG. Esto debe tenerse en cuenta según el tiempo de evolución de los síntomas del paciente. Otros criterios diagnósticos que soportan el diagnóstico de pericarditis son: la relación entre la elevación del ST y la onda de la T >0.25 ⁽⁴⁾ y la evaluación de depresión del ST en aVL como marcador de isquemia más que de pericarditis cuando la elevación del ST es principalmente en la cara inferior ⁽⁵⁾.

Dentro de las imágenes diagnósticas, la radiografía de tórax demostrará cardiomegalia en el caso de que exista derrame pericárdico y este sea mayor a 250 mL. Se debe evaluar adicionalmente el parénquima pulmonar, particularmente los signos de tuberculosis (que soportarían una posible pericarditis tuberculosa) o derrame pleural (como diagnóstico diferencial). La presencia de calcificaciones pericárdicas en un contexto clínico adecuado refuerza el diagnóstico de pericarditis constrictiva ⁽⁶⁾.

Por otra parte, el ecocardiograma es el estudio imaginológico de elección en los pacientes con síndromes pericárdicos.

Permiten evaluar: presencia de derrame pericárdico y su tamaño (leve < 10 mm, moderado 10-20 mm, grave >20 mm), su localización, la presencia de septos y aproximarse con el doppler a signos de constricción y de taponamiento cardíaco.

Aunque para el caso del taponamiento cardíaco y la pericarditis constrictiva el estudio ecocardiográfico es ineludible, en el caso de la pericarditis aguda, si no se dispone de este es posible que no sea completamente necesario. Un estudio retrospectivo de 254 pacientes en Australia, demostró que, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de pericarditis aguda tenían derrame mínimo o ausente. Los factores asociados a este derrame fueron: una PCR elevada -incluso con una correlación positiva con el tamaño del derrame- y niveles bajos de albúmina y creatinina. La troponina y la relación PMN/linfocito no tuvieron ninguna relación con la presencia de derrame pericárdico ⁽⁷⁾. Es decir, si un paciente tiene dos criterios diagnósticos de pericarditis (dolor característico más frote o cambios en el EKG), sin signos de alarma -que se verán más adelante- con PCR levemente elevada y creatinina normal a baja, se puede dar manejo para pericarditis idiopática sin requerirse estudio imaginológico.

Solo un número limitado de pacientes requieren estudio de líquido pericárdico, a saber: en taponamiento cardíaco -sirve también como tratamiento-, pericarditis purulenta o tuberculosa y en derrame pericárdico crónico y grave (> 2 cm). Los estudios a realizar son: citoquímico de líquido, gram y cultivo para piógenos y micobacterias y baciloscopia. Se debe hacer especial énfasis a la relación de glucosa en líquido pericárdico y sérico ya que una relación menor a 0,3 es diagnóstica de pericarditis piógena, en los casos de tuberculosis y neoplasia esta relación suele ser mayor a 0,7.

Tratamiento

En términos generales, los síndromes pericárdicos pueden ser estudiados y manejados en forma ambulatoria, a no ser que se presente alguno de los siguientes criterios ⁽⁸⁾:

- **Fiebre mayor de 38°C o estado de sepsis**, esto debido a la sospecha de pericarditis piógena, la cual se debe manejar en forma urgente
- **Evolución sub-aguda**, la cual está más presente en causas de mayor gravedad.
- Pacientes con algún grado de inmunocompromiso
- **Pacientes anticoagulados**: se debe evaluar posibilidad de pericarditis hemorrágica
- Síndrome pericárdico asociado a trauma
- Taponamiento cardíaco, único síndrome pericárdico de manejo emergente.
- Derrame pericárdico grave (> 20 mm)
- Ausencia de respuesta al tratamiento para pericarditis idiopática
- **Elevación de biomarcador**, pues hace diagnóstico de miopericarditis

Si el interrogatorio y examen físico no señalan nada de lo anterior, la pregunta a considerar a continuación es si existe una enfermedad asociada que explique el derrame, caso en el cual se debe manejar la misma:

- Glucocorticoides en el caso de aquellos asociados a enfermedad del colágeno
- Quimioterapia, la cual puede ser incluso administrada intrapericárdica en los casos asociados a malignidad⁽⁹⁾.
- Terapia antituberculosa más glucocorticoides en la pericarditis tuberculosa.

En caso contrario, muy probablemente nos encontramos frente a una pericarditis idiopática. El manejo actual consiste en: restricción de actividad física por al menos 3 meses y terapia combinada con AINE (ibuprofeno 800 mg c/8h por 10 días o ASA 500 mg c/6h por igual tiempo) más colchicina (0.5 mg/día si el peso es < 70 kg y dos veces al día si es mayor a este peso por tres meses). Los estudios han demostrado que con este manejo se reduce en forma significativa la pericarditis recurrente y crónica⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. El manejo de la pericarditis recurrente siempre debe estar a cargo de medicina especializada e incluye: uso de glucocorticoides, azatioprina y en algunos casos terapia biológica con anakinra.

Para finalizar es de resaltar que la pericarditis constrictiva no tiene manejo farmacológico y debe ser remitido a cirugía cardiovascular para pericardiectomía, las técnicas utilizadas escapan al alcance de este capítulo⁽¹³⁾.

Conclusión

El pericardio es una membrana relativamente simple que ante diferentes noxas desencadena una respuesta inflamatoria que se manifiesta clínicamente como pericarditis aguda, pericarditis constrictiva o taponamiento cardíaco. El abordaje diagnóstico de estos síndromes pericárdicos incluye: evaluación de venas del cuello, auscultación cardíaca, signos de respuesta inflamatoria sistémica y de falla cardíaca derecha; esto se complementa con reactantes de fase aguda, función renal, electrocardiograma, y Rx de tórax, idealmente según disponibilidad y síndrome pericárdico ecocardiograma. La terapia debe ser dirigida en las etiologías específicas y AINE más colchicina en la idiopática. Finalmente, todo taponamiento cardíaco, sospecha de tuberculosis, etiología piógena o derrame pericárdico crónico y grave debe de ser drenado y la pericarditis constrictiva remitida para manejo quirúrgico.

Referencias

- (1) Hoit BD. Pathophysiology of the Pericardium. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(4):341–348.
- (2) Lombardi M. Pericarditis and Recurrent Pericarditis: The Imaging Players Are Going to Fix the Poles. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Nov;10(11):1347–9.
- (3) Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. *Manual of cardiovascular medicine.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- (4) Bhardwaj R, Berzinger C, Miller C, Hobbs G, Gharib W, Beto RJ, et al. Differential diagnosis of acute pericarditis from normal variant early repolarization and left ventricular hypertrophy with early repolarization: an electrocardiographic study. *Am J Med Sci.* 2013 Jan;345(1):28–32.
- (5) Bischof JE, Worrall C, Thompson P, Marti D, Smith SW. ST depression in lead aVL differentiates inferior ST-elevation myocardial infarction from pericarditis. *Am J Emerg Med.* 2016 Feb;34(2):149–54.
- (6) Peláez ED, Martín-García AC, Sánchez PL. Indicaciones e interpretación de pruebas de imagen en las enfermedades pericárdicas. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2017;12(44):2638–2641.
- (7) Allahwala U, Namkoong J, Gray B, Soo Hoo S, Choong C, Bhindi R, et al. Acute Pericarditis: Predictors of the Presence of a Pericardial Effusion – The Experience in a Tertiary Centre. *Heart Lung Circ.* 2016 Aug 1;25:S74.
- (8) Peláez ED, Martín-García AC, Sánchez PL. Pericarditis aguda. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2017;12(44):2603–2611.
- (9) Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S, Seferovic P. Percutaneous Therapy in Pericardial Diseases. *Cardiol Clin.* 2017 Nov;35(4):567–88.
- (10) Alabed S, Cabello JB, Irving GJ, Qintar M, Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 28;(8):CD010652.
- (11) Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Begaraj F, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1522–8.
- (12) Mager A, Talmor Y, Chezar Azzerad C, Iakobishvili Z, Porter A, Kornowski R, et al. Does colchicine decrease the rate of recurrence of acute idiopathic pericarditis treated with glucocorticoids? *J Cardiol.* 2017 Nov 30.
- (13) Sagristá Sauleda J. Diagnóstico y guía terapéutica del paciente con taponamiento cardíaco o constricción pericárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2003 Feb 1;56(02):195–205.

Lesión renal aguda

John Fredy Nieto Ríos

Profesor Asistente

Departamento Medicina Interna Universidad de Antioquia

Médico internista - nefrólogo

Hospital Universitario Pablo Tobón Uribe

Diana Carolina Bello Márquez

Médica pediatra - nefróloga,

Universidad de Antioquia

Introducción

La lesión renal aguda (LRA) es definida como el deterioro de la función de los riñones que ocurre en horas o días, siendo potencialmente reversible, aunque puede dejar secuelas graves como la enfermedad renal crónica (ERC) o incluso llevar a la muerte, con altos costos para el sistema de salud ^{(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7)}.

Hay muchos sinónimos en la literatura para el término LRA entre los que se destacan: insuficiencia renal aguda, falla renal aguda, fracaso renal agudo, injuria renal aguda, enfermedad renal aguda (ERA), etc ^{(8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)}. Sin embargo, hoy en día se considera que los términos insuficiencia, falla o fracaso renal denotan estadios avanzados del proceso por lo que ya no se recomiendan para definir el global de problemas renales agudos. Los términos más adecuados para el castellano son entonces LRA o ERA.

Generalidades de la lesión renal aguda

La incidencia de LRA en el ámbito ambulatorio es $< 1\%$; en servicios de hospitalización entre 2 y 20 % y en unidades de

cuidados intensivos (UCI) varía del 30 al 70 % de acuerdo a la complejidad del servicio, con necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) en estas unidades del 5 % y mortalidad en los pacientes más graves hasta del 50 % ^{(1), (2), (4), (15)}. Un aspecto muy grave es que la LRA no es reconocida hasta en el 23.5 % de los casos, teniendo las mismas implicaciones en morbilidad, estancia hospitalaria y altos costos ^{(1), (4), (7)}. En Estados Unidos, por ejemplo, se documentan aproximadamente 1.200.000 casos de LRA al año, con exceso de gastos por esta entidad por paciente de 7.500 dólares, aumento de estancia hospitalaria de 3.5 días por caso, costo total anual de 9.000.000.000 de dólares y mortalidad anual de 300.000 pacientes^{(1), (5)}; además, muchos quedan con ERC o dependientes de TRR en el seguimiento^{(1), (5), (7)}.

Los principales factores de riesgo para desarrollar LRA son: edad avanzada, politraumatismos, quemaduras, cirugías mayores (cardíacas y no cardíacas), ERC de cualquier etiología, diabetes, falla cardíaca, cirrosis, desnutrición, patologías autoinmunes, enfermedades oncológicas, infecciones agudas graves, exposición a nefrotóxicos, intoxicaciones, consumo de estimulantes de la ovulación, etc ^{(8), (10), (11), (12), (13), (14), (16), (17)}. En muchas ocasiones, es difícil diferenciar si un paciente evaluado está cursando con LRA, ERC o LRA sobre ERC. El término ERC agudizada no debería ser utilizado porque pue-

de confundir sobre cuál es el problema renal principal y no dársele importancia al otro. La historia clínica previa es el elemento más importante para diferenciarlo, sin embargo, en algunos casos no se conoce la función renal basal. Los hallazgos clínicos que pueden sugerir que el proceso es agudo son: ausencia de historia de enfermedad renal previa, evento agudo precipitante documentado, riñones de tamaño normal con morfología conservada en la ecografía, PTH < 170 pg/ml y evolución hacia la recuperación de la función renal. En los casos en que no se puede determinar clínicamente si el proceso es agudo, crónico o agudo sobre crónico, la biopsia renal es fundamental para clasificar la enfermedad y ayudar a determinar la etiología de la misma (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14). En aquellos pacientes a quienes no se les puede realizar la biopsia, se debe esperar al menos 3 meses para evaluar en qué condición queda el funcionamiento de los riñones, teniendo en cuenta que en estos casos es muy difícil establecer si el paciente tenía previamente una función renal deteriorada o

quedó con una secuela de la LRA. A partir de este momento se clasificarían como enfermos renales crónicos⁽²¹⁾.

La mayoría de las veces, la LRA puede cursar de forma subclínica sin ser detectada; sin embargo, cualquiera de las funciones de los riñones se pueden ver comprometidas en mayor o menor grado (**tabla 1**), produciendo manifestaciones clínicas variables como: oliguria, cambios en la coloración de la orina, edemas, disnea, hipertensión arterial (HTA), hipoglucemia, síntomas urémicos - náuseas, vómito, epigastralgia, prurito, insomnio, inatención, encefalopatía, neuropatía, pericarditis, sangrado -, trastornos hidroelectrolíticos y/o ácido base^{(1), (18), (19)}. Estas manifestaciones se suman o se superponen a las producidas por la enfermedad que está ocasionando la LRA y a veces pueden confundir el diagnóstico; esto se vuelve además un círculo vicioso donde el compromiso multisistémico deteriora más la función renal y viceversa, aumentando la morbimortalidad⁽¹⁾.

PRINCIPALES FUNCIONES DE LOS RIÑONES

Eliminación de productos de desecho principalmente nitrogenados

Eliminación y transformación de sustancias químicas que ingresan al organismo (medicamentos, productos herbales, alcoholes y alimentos)

Balance hidroelectrolítico corporal (agua, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio)

Control ácido base

Control glucémico (filtración y reabsorción de glucosa)

Gluconeogénesis (20 % del total)

Control de la presión arterial

Control de la presión arterial. Función hematopoyética por medio de la producción de eritropoyetina

Producción de la forma activa de la vitamina D: 1,25 dihidrocolecalciferol

Catabolismo de proteínas y enzimas (insulina, gastrina)

TABLA NO. 1. Principales funciones de los riñones alteradas en la lesión renal aguda. Fuente: diseñada por los autores

Es importante tener en cuenta que cuando ya se evidencia elevación de la creatinina, el proceso de daño renal está avanzado y tiene implicaciones graves en morbilidad y mortalidad. Por ejemplo, un aumento de la creatinina 1.5 veces el valor basal, corresponde a una pérdida aproximada del 40 % del filtrado glomerular; 2.0 veces un 60 % y 3 veces un 80 %. Y lo peor de todo, es que es un marcador tardío: cuando se documenta la elevación, el proceso ya lleva 24 a 48 horas de evolución.

Es por esto que en la última década se han investigado extensamente nuevos marcadores de daño renal que identifican más tempranamente la LRA, incluso desde las primeras 6 horas (20), (21). Entre los biomarcadores más destacados están: cistatina C, lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (NGAL), molécula de daño renal tipo 1 (KIM 1), interleuquina 18 (IL 18), proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 (IGFBP 7), inhibidor tisular de las metaloproteinasas 2 (TIMP-2), siendo la unión de estos dos últimos conocida como Nephro-Check que es de amplio uso en UCI (10), (11), (12), (20), (21), (22), (23). Sin embargo, aún hoy en día la creatinina sigue siendo el marcador de referencia para detectar y clasificar la LRA.

Clasificación

Las guías KDIGO de LRA de 2012 unificaron las clasificaciones RIFLE y AKI con el fin de que todo el mundo hablara el mismo idioma en términos de este tema y así facilitar el diagnóstico y seguimiento. Según esta clasificación los criterios para definir LRA son(8):

- Elevación de la creatinina ≥ 0.3 mg sobre el valor basal en 48 horas.
- Elevación de la creatinina ≥ 1.5 veces el valor basal en 1 semana.
- Gasto urinario ≤ 0.5 ml/kg/hora por ≥ 6 horas.
- Las causas obstructivas deben ser excluidas porque

son un grupo de patologías con tratamiento y pronóstico muy diferente.

Teniendo en cuenta estos criterios se proponen 3 estadios de LRA de acuerdo a los valores de creatinina y/o gasto urinario (**tabla 2**). Aún está por definirse el papel de los nuevos biomarcadores para las clasificaciones de LRA, teniendo en cuenta como ya se mencionó que las elevaciones de creatinina y la disminución del gasto urinario son marcadores tardíos(8). Entre más avanzado sea el estadio de la LRA el pronóstico es peor. Es así como el estadio 1 tiene un odds ratio (OR) para mortalidad hospitalaria de 2.5, el estadio 2 un OR de 5.4 y el estadio 3 un OR de 10.1 (extrapolado de los criterios RIFLE)(3). Entre más demorado sea el proceso y mayor el compromiso multisistémico, el pronóstico en términos de morbilidad también es peor. Por ejemplo, los pacientes con LRA estadio 3 que requieren TRR y cursan con falla multisistémica tienen una mortalidad aproximada del 50 % (1), (4), (5), (6), (10), (15).

La clasificación KDIGO solo tenía en cuenta la primera semana de evolución de la LRA, dejando a muchos pacientes por fuera que no se identificaban o que no se seguían. Es así como sale el consenso ADQI 2017 sobre ERA y su recuperación, que es complementario (más no excluyente) de la clasificación KDIGO(9). Según este consenso, la primera semana de evolución del proceso se denomina LRA, entre el día 7 y 90 ERA y luego de los 90 días, si el proceso persiste, ERC(9).

Adicionalmente, a partir del día siete, un problema renal agudo que ocurrió en la semana previa, puede estar totalmente resuelto, continuar estacionario o empeorar o incluso identificarse apenas “de novo” a partir de este día (porque previamente no había cumplido los criterios KDIGO). Para esto, el consenso propone 4 estadios denominados 0, 1, 2, 3 (**tabla 3**). El estadio 1 al 3 se clasifica con la elevación de la creatinina de igual forma a las guías KDIGO, sin tener en cuenta la diuresis. Y adiciona el estadio 0, que significa la evolución hacia la resolución progresiva o completa de ERA. Este estadio se subdivide en C, B, A (C: la creatinina sigue elevada, pero menos que 1.5 veces el valor basal; B: la creatinina

llegó a su valor basal pero aún hay signos de daño renal como proteinuria, hematuria, HTA; A: recuperación completa de la

función renal sin estigmas de daño)⁽⁹⁾.

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	GASTO URINARIO
1	1.5 – 1.9 veces ó aumento ≥ 0.3 mg/dl	<0.5 ml /kg/h por 6 a 12 horas
2	2.0 - 2.9 veces	<0.5 ml/kg/h ≥ 12 horas
3	≥ 3 veces ó incremento a ≥ 4 mg/dl (siempre y cuando aumente ≥ 0.3 mg/dl) o inicio de terapia de reemplazo renal ó En < 18 años, disminución de la TFGe < 35 ml/min por 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h ≥ 24 horas ó Anuria ≥ 12 horas

TABLA NO. 2. Clasificación KDIGO de la LRA . Abreviaturas: TFG (Tasa de filtración glomerular), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Fuente: Eknayan G, Lameire N. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):3-3. doi:10.1038/kisup.2012.3

La importancia de esta clasificación es que permite el seguimiento de los pacientes reclasificándolos cada semana con el fin de evaluar correctamente la recuperación o detectar el deterioro. Por ejemplo, un paciente pudo haber comenzado como una LRA KDIGO 3 que rápidamente se recuperó y en la segunda semana ya está en una etapa ADQI 0 A, lo cual indica que tiene buen pronós-

tico. Por el contrario, otro paciente puede haber iniciado como una LRA KDIGO 1 y en la segunda semana continuó empeorando, llegando a un estadio de ERA ADQI 3 con necesidad de TRR; este paciente tiene peor pronóstico y requiere un seguimiento más estricto para evaluar si recupera de forma parcial o completa su función renal en las próximas semanas.

ESTADIO	CREATININA SÉRICA
0 A	Valor basal sin marcadores de daño renal
0 B	Valor basal con marcadores de daño renal
0 C	Entre 1.0 y 1.5 veces el valor basal sin marcadores de daño renal
0 B/C	Entre 1.0 y 1.5 veces + marcadores de daño renal
1	1.5 – 1.9 veces valor basal
2	2.0 - 2.9 veces valor basal

ESTADIO	CREATININA SÉRICA
3	≥ 3 veces valor basal Incremento a ≥ 4 mg/dl (siempre y cuando aumente ≥ 0.3 mg/dl) Requerimiento de terapia de reemplazo renal

TABLA NO. 3. Clasificación ADQI de la ERA. Abreviaturas: ADQI (Acute disease quality initiative), ERA (enfermedad renal aguda).
 Fuente: Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.

La LRA no solo tiene una morbimortalidad elevada a corto plazo, sino que también sus consecuencias a largo plazo son graves; es así como hasta el 30 % de los pacientes que tuvieron un episodio de LRA progresan a una ERC avanzada (estadio 4: 20% o estadio 5: 10%) a 2 años de seguimiento, y otros fallecen en este tiempo (10-15 %) ^{(1),(6),(7),(10)}.

Causas de lesión renal aguda

Identificar la causa de la LRA es fundamental para empezar a tratar tempranamente el problema e intentar mejorar el pronóstico. Clásicamente las diferentes etiologías se han dividido en causas pre-renales (50 %), renales (45 %) y post-renales

(5%) lo cual puede determinarse en la mayoría de los casos por medio de la clínica ^{(10),(11),(12),(13),(14)}.

1. Lesión renal aguda pre-renal: cualquier estado que lleve a una disminución del volumen sanguíneo efectivo a los riñones puede llevar a una LRA de etiología pre-renal. Se puede caracterizar clínicamente por disminución del volumen urinario, elevación de azoados con una relación BUN/creatinina > 20, sedimento urinario inactivo, densidad urinaria elevada (> 1.015), osmolaridad urinaria > 500 mOsm/L, sodio urinario menor a 20 mmol/L, fracción excretada de sodio (FENA) < 1%, FE urea < 35 % (**tabla 4**), parámetros que ayudan a diferenciar causas pre-renales de intrínsecas por daño tubular agudo.

LABORATORIO	LRA PRE-RENAL	NECROSIS TUBULAR AGUDA
Relación BUN / creatinina	≥ 20	≤ 15
Densidad urinaria	> 1.015	< 1.010
Osmolaridad urinaria (mOsm/L)	> 500	< 350
Sodio urinario (mmol/L)	< 20	> 40

LABORATORIO	LRA PRE-RENAL	NECROSIS TUBULAR AGUDA
FENA (%)	< 1 %	> 1
FE urea (%)	< 35 %	> 35
Proteinuria	Ninguna o trazas	Leve a moderada
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos, sucios

TABLA NO. 4. Diferencias clínicas entre la LRA pre-renal y la LRA intrínseca por necrosis tubular aguda . Abreviaturas: BUN (Nitrogeno ureico), FENA (Fracción excretada de sodio), FE (fracción excretada), LRA (lesión renal aguda). **Fuente:** Johnson J, Feehally J, Floege J. *Acute Kidney Injury. In: Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Saunders; 2015:802-866.*

Dentro de las causas de LRA pre-renal, se destacan: deshidratación grave por pérdidas de líquidos gastrointestinales - diarrea, vómito, fistulas - o de piel - quemaduras, fiebre, sudoración excesiva -, hemorragias - traumas, cirugías, sangrados digestivos, hemorragias ginecológicas -, formación de terceros espacios - ascitis, derrame pleural, pancreatitis, síndrome de hiperestimulación ovárica -, hipoperfusión renal debido a bajo gasto cardíaco - síndrome cardio-renal tipo 1 -, vasodilatación esplácnica - síndrome hepato-renal tipo 1 - o vasodilatación sistémica - choque medular, anafiláctico o séptico-. (2), (10), (11), (12), (13), (14), (24).

Ante estas situaciones, los riñones responden para intentar mantener la tasa de filtración glomerular y evitar su daño, por medio de la vasodilatación de la arteriola aferente por acción de las prostaglandinas y vasoconstricción de la arteriola eferente por la acción de la angiotensina II (16). Estos mecanismos protectores pueden ser abortados de forma iatrogénica por la administración de medicamentos como los inhibidores de la producción de las prostaglandinas (anti-inflamatorios no esteroideos -AINEs-) y/o por el bloqueo de la producción de la acción de la angiotensina II (IECAS ó ARA2), lo cual puede llevar a perpetuar el daño renal y producir finalmente necrosis tubular aguda (convirtiéndose en LRA de causa intrínseca)(16). Si la causa es controlada rápidamente y los mecanismos protectores

no son inhibidos, la recuperación renal generalmente es la regla sin dejar secuelas (2), (10), (11), (12), (13), (14), (24).

2. Lesión renal aguda intrínseca (renal): dentro de las causas renales o intrínsecas de LRA, debe establecerse en qué estructura anatómica de los riñones está ocurriendo el daño (pequeños vasos, glomérulos, túbulos, intersticio, papilas) con el fin de establecer el enfoque diagnóstico y terapéutico. Según la frecuencia, la afección más común ocurre en los túbulos renales lo que se conoce como daño tubular agudo (necrosis tubular aguda o NTA); le siguen en orden de frecuencia la nefritis túbulo-intersticial aguda, las glomerulonefritis agudas y las vasculitis de pequeños vasos. Otras causas más raras pero extremadamente graves son la necrosis cortical y la necrosis papilar aguda.

a) Daño tubular agudo (NTA): la principal causa de daño renal intrínseco es el daño tubular agudo que puede ser de etiología isquémica (75% de los casos) o nefrotóxica (25%). En condiciones fisiológicas, los túbulos renales reciben menos aporte de oxígeno y tienen un consumo mayor del mismo porque gran parte de las bombas dependen de ATP y por este motivo son mucho más susceptibles a la isquemia que las otras estructuras renales (11), (12). La etiología isquémica ocurre como consecuencia de una LRA que ini-

cialmente era de etiología pre-renal pero que se perpetuó, causando por consiguiente hipoperfusión marcada y como consecuencia daño isquémico de las células tubulares renales. Por otra parte, la etiología tóxica puede ocurrir por daño directo de una sustancia química sobre las células tubulares bien sea que venga del propio cuerpo (mioglobina, hemoglobina, ácido úrico, productos de lisis tumoral, paraproteínas) o del medio externo (medios de contraste, medicamentos nefrotóxicos, productos herbales, venenos, etc) ^{(10), (11), (12), (13), (14)}.

La causa más frecuente de NTA en el medio hospitalario, sobre todo en las UCI, son las infecciones graves que llevan a sepsis y falla multisistémica. Otra etiologías frecuentes son los medicamentos nefrotóxicos y los medios de contraste ^{(11), (25)}. Una causa que muchas veces pasa de forma desapercibida es la rabdomiolisis - sobre todo cuando no es de origen traumático -, por lo cual se requiere un alto índice de sospecha, midiendo la enzima creatinofosfoquinasa (CPK) que puede ayudar a determinar este tipo de trastorno⁽¹²⁾. La NTA se puede caracterizar clínicamente por disminución del volumen urinario, oliguria o anuria (sin embargo, hasta el 50% son no oligúricas), la producción de orinas hipercoloreadas (color café oscuro), elevación de azoados con una relación BUN/creatinina < 15 , sedimento urinario activo con cilindros granulados o sucios (“muddy brown”), densidad urinaria disminuida (< 1.010), osmolaridad urinaria baja (< 350 mOsm/L), sodio urinario elevado (> 40 mmol/L), FENA alto ($> 1\%$), FE urea alta ($> 35\%$); este último parámetro es muy útil cuando el sodio urinario o el FENA no se pueden interpretar por administración previa de diuréticos (**tabla 4**) ^{(10), (11), (12), (13), (14)}.

La NTA cursa generalmente con cinco estadios que son: pre-renal, iniciación, extensión, mantenimiento y recuperación⁽¹⁴⁾. En la fase de recuperación se produce inicialmente aumento del volumen urinario que puede llegar hasta la poliuria y posteriormente se restablece la depuración de azoados.

b) Nefritis túbulo-intersticial aguda (NTI): la inflamación túbulo-intersticial de cualquier etiología puede causar LRA con rápida progresión hasta LRA KDIGO 3 con necesidad de TRR cuando no es identificada y tratada adecuadamente. Puede ser asintomática o manifestarse con dolor lumbar, polaquiuria, nicturia, tenesmo vesical, fiebre, entre otros.

Las causas más representativas de NTI son:

- Uso de medicamentos de cualquier tipo, por ejemplo antibióticos (betalactámicos, quinolonas y antituberculosos como los más representativos), AINEs, inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivantes, hipouricemiantes, diuréticos, IECAs, productos herbales como el ácido aristolóquico, entre otros;
- Infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias
- Enfermedades reumatológicas como lupus, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, pancreatitis autoinmune y síndrome TINU (uveítis y nefritis túbulo-intersticial).

Los hallazgos de laboratorio dependen de la causa específica de NTI; sin embargo, los más representativos son: elevación de azoados con una relación BUN/creatinina < 15 ; citoquímico de orina con hipostenuria, leucocituria, piuria, cilindros leucocitarios (que cuando están presentes son muy característicos de la NTI) y proteinuria leve (aunque puede ser nefrótica en la NTI por AINES); ecografía con riñones de tamaño normal, muchas veces con edema y aumento de la ecogenicidad; eosinófilos en orina en las causas medicamentosas o infecciosas (sin embargo, su sensibilidad y especificidad es muy mala para esta entidad).

Cuando se sospecha infección deben solicitarse los estudios microbiológicos respectivos en busca de infecciones renales bacterianas (pielonefritis que es una causa muy común y puede progresar rápidamente a sepsis y falla multisistémica); tuberculosis, BK virus, adenovirus, citomegalovirus, leptospirosis, etc. Si no se logra realizar el diagnóstico

con pruebas no invasivas, se debe recurrir rápidamente a la biopsia renal que definitivamente confirma esta entidad cuando está presente y puede ayudar a determinar la etiología, grado de severidad, pronóstico y tratamiento más adecuado ^{(10), (11), (12), (26), (27), (28)}.

c) Glomerulonefritis aguda (GMN): constituye un grupo de condiciones que pueden cursar con LRA de instauración rápida, muchas veces con compromiso multisistémico (principalmente pulmonar) y con requerimiento de diálisis y con frecuencia dejando secuelas muy graves como ERC terminal o incluso la muerte. Por tal motivo, son consideradas una emergencia en nefrología; su abordaje diagnóstico debe ser rápido y su tratamiento oportuno y agresivo. Su etiología puede ser: renal (glomerulopatías primarias), infecciosa, autoinmune, neoplásica o tóxica; de ahí la importancia de contar con un estudio de laboratorio extenso que incluye anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos nucleares extractables (ENAS), anticardiolipinas, anticuerpos anti membrana basal glomerular (anti-MBG), anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (p-ANCAS, c-ANCAS), complemento (C3, C4), electroforesis de proteínas, ELISA para VIH, virus B, virus C, serología para sífilis (VDRL).

Se manifiestan como síndrome nefrítico que está caracterizado por: oliguria, coluria (orina como “coca-cola”), edemas, hipertensión arterial, hematuria glomerular, proteinuria y elevación de azoados. La clave diagnóstica además de la clínica de síndrome nefrítico, es el citoquímico de orina donde se puede encontrar un sedimento activo con evidencia de hematuria glomerular (definida por la presencia de > 2 glóbulos rojos por campo de alto poder, siendo dismórficos >20 – 40%, aunque si están mayores al 80 % tiene mayor especificidad, y/o acantocitos > 5%) ⁽¹¹⁾; además del hallazgo de cilindros hemáticos que cuando están presentes son muy sugestivos de esta entidad ⁽¹¹⁾. La proteinuria encontrada en estas condiciones generalmente es sub-nefrótica; sin embargo, también puede encontrarse proteinuria nefrótica y en este caso se denominan “síndrome nefrítico-nefrítico”.

La biopsia renal es fundamental y es un requisito para hacer el diagnóstico y clasificar adecuadamente la patología. Dentro de las GMN hay una sub-grupo que produce LRA con deterioro acelerado de la función renal y se denomina glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP). Se manifiesta como síndrome nefrítico fulminante que en la histología tiene daño de más del 50% de los glomérulos con aparición de semilunas celulares, fibrosas o mixtas.

Las GMNRP se clasifican como tipo I cuando están asociadas a anticuerpos anti-MBG (con o sin compromiso alveolar, este último denominado síndrome de Goodpasture); tipo II asociadas a complejos inmunes de etiología infecciosa, autoinmune o renal (lupus, nefropatía IgA, púrpura de Henoch Schölein, GMN membranoproliferativa, GMN post infecciosa, endocarditis, crioglobulinemia); tipo III asociadas a ANCAS o también denominadas pauci-inmunes; tipo IV asociadas tanto a anticuerpos anti-MBG y ANCAS.

Las tipo I, III y IV cursan con complemento C3 y C4 normal. De las tipo II, el lupus, la GMN membranoproliferativa tipo I y la crioglobulinemia consumen complemento C3 y C4; la GMN post estreptocócica, la GMN asociada a infección, la endocarditis, la GMN asociada a shunt y la GMN membranoproliferativa tipo 2 consumen C3 ⁽¹¹⁾.

El tratamiento específico de la GMNRP depende de la causa que se identifique. En la mayoría de las veces es necesaria la inmunosupresión agresiva desde que se sospecha este síndrome con plasmaféresis, pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida y esteroides orales. El tratamiento no debe retrasarse para mejorar el pronóstico ^{(10), (11), (16)}.

Otro grupo de patologías fulminantes con alta morbimortalidad y que ocasionan GMN aguda de rápida progresión son las microangiopatías trombóticas (MAT) que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática coombs negativo, trombocitopenia y falla multisistémica con LRA asociada a microtrombos en los glomérulos. Estas pato-

logías pueden estar asociadas a deficiencia congénica o adquirida en la actividad de la enzima ADAMTS-13 (púrpura trombocitopénica trombótica); a infecciones gastrointestinales productoras de toxina Shiga (síndrome hemolítico urémico típico o STEC SHU); a causas secundarias como: infecciones, tóxicos, neoplasias, embarazo, trastornos hemodinámicos – inmunológicos – metabólicos (microangiopatías trombóticas secundarias); o a alteraciones en la regulación del complemento (síndrome hemolítico urémico atípico). El principal diagnóstico diferencial es la coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome hemofagocítico que también producen un compromiso multisistémico grave con LRA. Mientras se identifica la causa, las MAT se deben tratar agresivamente con recambios plasmáticos para estabilizar la enfermedad y evitar la muerte. El tratamiento específico definitivo depende de la causa encontrada (29), (30), (31), (32).

d) Necrosis papilar: es una condición caracterizada por una necrosis coagulativa de las pirámides renales medulares y de las papilas. La necrosis papilar es causada por la asociación de múltiples condiciones y toxinas que exhiben sinergismo hacia el desarrollo de isquemia, siendo el compromiso renal generalmente bilateral. Se caracteriza por LRA grave que se puede manifestar con fiebre, dolor lumbar o en flancos irradiado a genitales, hematuria, expulsión de carnosidades por la orina (muchas veces confundidas con cálculos), hidronefrosis, masas en vejiga, infecciones urinarias.

Muchas veces, la necrosis papilar se asocia también a NTI. En el citoquímico de orina es característico encontrar hematuria, leucocituria, piuria y cilindros leucocitarios. El diagnóstico se confirma con urotomografía, uroresonancia magnética o estudio patológico de las carnosidades expulsadas por orina o recuperadas por cistoscopia.

Las principales etiologías que deben ser investigadas como causa de necrosis papilar son:

- Obstrucción del tracto urinario.

- Medicamentos: AINEs, exposición a quimioterapéuticos (ejemplo, cisplatino).
- Diabetes.
- Anemia de células falciformes.
- Cirrosis.
- Vasculitis sistémicas.
- Estados de choque.
- Rechazo de trasplante renal.
- Tuberculosis o infecciones fúngicas.

El tratamiento de la necrosis papilar depende de la causa de base y en la gran mayoría de casos queda como secuela una ERC avanzada (11), (12).

e) Necrosis cortical: es una causa muy rara de LRA pero extremadamente grave y es secundaria a necrosis isquémica de la corteza renal (generalmente sin compromiso de la médula). Generalmente, la necrosis cortical es bilateral y ocasionada a disminución significativa de la perfusión renal por vasoespasmo, lesión microvascular u oclusión trombótica, dejando como secuela ERC avanzada o terminal.

Muchas veces, el paciente muere por la patología de base que desencadenó la necrosis cortical (por ejemplo, hemorragia masiva en el post parto).

Las principales causas de necrosis papilar cortical, son:

- **Obstétricas:** hemorragias post parto por *Sheehan* renal, abruptio de placenta, aborto séptico, pre-eclampsia o eclampsia o muerte intrauterina.

- Hemorragias masivas traumáticas o no traumáticas (por ejemplo, del tubo digestivo).
- Sepsis, estados de choque prolongados o estados de paro cardio-circulatorio.
- MAT o CID.
- Accidente ofídico.
- Disección de aorta.
- Síndrome anti-fosfolípido.
- Quemaduras extensas.

Se manifiesta por LRA oligo-anúrica que usualmente no se recupera en el tiempo. El diagnóstico se confirma por urotomografía, gamagrafía con DTPA o MAG3 y/o biopsia renal (“gold standard”) ^{(11), (12)}.

3- Lesión renal aguda obstructiva: la LRA obstructiva explica aproximadamente el 5% de todas las LRA. Este grupo de entidades está excluido de la clasificación KDIGO⁽⁹⁾ y es el primer diagnóstico que hay que descartar cuando se presenta un cuadro de LRA, porque responden muy bien a la derivación urinaria urgente con sonda vesical, cistostomía o nefrostomías según el caso.

Se puede manifestar con oliguria, orina por rebosamiento, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor hipogástrico, globo vesical, masas palpable en flancos y dolor lumbar. En los exámenes de laboratorio se encuentra elevación de azoados en grado variable según el tipo de obstrucción y duración de la misma, hipercalemia y acidosis metabólica.

El diagnóstico se hace la mayoría de las veces con la ayuda de la ecografía de vías urinarias que muestra hidronefrosis uni o bilateral y en algunos casos es necesaria la urotomografía.

La LRA obstructiva puede ser:

- Secundaria a obstrucción distal del sistema urinario (hiperplasia prostática, cáncer de próstata, estenosis de uretra, valvas uretrales).
- Invasión del trígono vesical (cáncer de cervix ó vejiga).
- Obstrucción intraluminal o extraluminal de ambos ureteres (fibrosis retroperitoneal).
- Obstrucción de un riñón único funcional en cualquier lugar del sistema urinario (cálculos y tumores).

El pronóstico de la LRA obstructiva es usualmente bueno con rápida recuperación de la función renal cuando la derivación urinaria se realiza de forma oportuna; sin embargo, el pronóstico global del paciente depende de la patología original que se encuentre, siendo en muchas ocasiones ominoso porque significa estadio avanzado de la enfermedad de base (por ejemplo cáncer de cervix, cáncer de vejiga, etc.) ^{(8), (10), (11), (12), (13), (14)}.

Prevención y tratamiento de la LRA

Una vez instaurada la LRA, el pronóstico del paciente es peor. Por ello, el mejor tratamiento es la nefroprotección. De ahí la importancia de establecer protocolos de esta medida en los servicios de hospitalización y UCI.

Otras importantes medidas para evitar la LRA son:

- Rápida administración de antibióticos en las infecciones graves.
- Mantener un buen estado hemodinámico, hidratando bien los pacientes.
- Evitar el balance positivo de líquidos.

- Usar racionalmente los diuréticos.
- Evitar o limitar la administración de nefrotóxicos.
- Monitorear periódicamente la función renal.
- Identificar tempranamente la LRA ^{(1), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (16), (17), (25)}. Una vez detectada, se recomiendan seguir las 5 “R” para la educación e intervención temprana en LRA: *“Risk assessment, Recognition, Response, Renal support, Rehabilitation”*⁽¹⁾.

El tratamiento más importante para favorecer la recuperación de una LRA, es controlar el problema o enfermedad que la originó (por ejemplo: sepsis, deshidratación, sangrado, falla cardíaca, cirrosis, vasculitis, intoxicación, toxicidad medicamentosa, medio de contraste, rhabdomiólisis, lisis tumoral, etc) ^{(10), (11), (12), (17), (25), (24)}. Sin embargo, mientras la causa se controla, las guías KDIGO proponen las siguientes medidas de manejo cuando ya se ha instaurado la LRA ⁽⁸⁾:

- Descontinuar en la medida de lo posible todos los agentes nefrotóxicos.
- Asegurar un adecuado estado de volumen sanguíneo y presión de perfusión.
- Considerar monitoreo funcional hemodinámico.
- Monitorizar la creatinina sérica y el gasto urinario.
- Evitar la hiperglucemia.
- Considerar alternativas a los medios de contraste.
- Evaluar la necesidad de ajuste de dosis de los medicamentos.
- En estadios 2 y 3 considerar manejo en UCI y evaluar el requerimiento de TRR.

Manejo de líquidos y transfusiones

En cuanto al manejo de los líquidos y transfusiones en pacientes con LRA se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones ^{(8), (10), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40)}:

- Realizar una adecuada reanimación con líquidos en la etapa inicial de un paciente crítico hipovolémico (primeras 6 a 12 horas).
- Evitar el balance positivo de líquidos a partir del día 2 de estancia hospitalaria.
- Usar líquidos cristaloides isotónicos.
- Limitar el uso de albúmina solo a situaciones muy específicas: síndrome hepato-renal, reposición luego de drenaje de ascitis de grandes volúmenes, pacientes con síndrome nefrótico e hipoalbuminemia grave (< 2 g/dl), algunos pacientes sépticos (estudio SAFE) ⁽⁴⁰⁾.
- Evitar el uso de otros coloides como el *“Hydroxyethyl starch”* porque está asociado con peores desenlaces renales.
- Limitar el uso de soluciones con alto contenido de cloro, como la solución salina al 0.9%, que cuando se utiliza en alto volumen puede causar acidosis metabólica hiperclorémica que empeora el pronóstico y retarda la recuperación renal. Es preferible el uso de soluciones balanceadas en electrolitos. Una buena opción es el Lactato de Ringer o Hartman.
- Las infusiones de bicarbonato se pueden considerar en pacientes que tienen acidosis con anión gap normal o elevado por la falla renal o en pacientes que tienen acidosis hiperclorémica, siempre y cuando no se retrase la TRR cuando está indicada.
- No hay ninguna recomendación para aumentar la hemoglobina por encima de 10 g/dl en los pacientes con anemia.

- Evitar transfusiones indiscriminadas en pacientes críticos. Solo se recomienda transfusión de glóbulos rojos en caso de Hemoglobina < 7 g/dl con paciente inestable.
- Transfusión de plaquetas en caso de trombocitopenia severa con sangrado, requerimiento de cirugía o cuando las plaquetas están por debajo de 10.000/mm³, y transfusión de plasma fresco congelado en caso de coagulopatía con sangrado o requerimiento quirúrgico.

Uso de diuréticos

El uso de diuréticos en LRA es muy debatido y sus beneficios muy contradictorios, sin tener ningún beneficio en morbimortalidad. Sin embargo, cuando se hace un uso racional de los mismos, son muy útiles para ayudar en el manejo de líquidos y electrolitos ^{(8), (10), (11), (12), (33), (34), (35), (36), (37)}. Para su uso, se tienen en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Los diuréticos de elección en LRA son los de ASA, como por ejemplo, furosemida. Este medicamento puede ayudar en el manejo de la sobrecarga de volumen, la hipercalemia y la acidosis metabólica ^{(10), (18), (19)}.
- En los pacientes con LRA oligúrica en quienes ya se corrigió la hipovolemia o en quienes ya se realizaron retos con volumen, se puede realizar una prueba de diuresis así: furosemida intravenosa (IV) a una dosis de 1 mg/kg si previamente no recibía diuréticos o a una dosis de 1.5 mg/kg si previamente los recibía. Si a las 2 horas la diuresis es inferior a 200 ml, es probable que la respuesta a los diuréticos sea mínima o escasa por lo cual no se recomienda continuarlos, y estos pacientes tienen alto riesgo de progresión en los estadios de LRA y de requerir TRR. Si el paciente a las 2 horas tiene una diuresis > 200 ml, tiene buena probabilidad de continuar respondiendo al diurético, y en este caso se pueden continuar furosemida en bolos o en infusión.

- Los resultados con infusiones vs bolos de furosemida son similares, sin embargo los pacientes que reciben infusiones tiene menor ototoxicidad por lo cual se recomienda esta última ⁽¹⁰⁾.
- Si un paciente está anúrico y no tuvo respuesta con la prueba de diuresis, no hay ningún sentido para continuar titulando los bolos o las infusiones de furosemida, ya que esto puede traer más toxicidad o aumentar la mortalidad por retardar el inicio de la TRR.
- No hay ninguna justificación para continuar con diurético una vez se inicia la TRR.

Uso de vasopresores

La auto-regulación renal se define como la capacidad que tienen los riñones de mantener la misma tasa de filtración glomerular entre ciertos extremos de presión arterial. La auto-regulación renal funciona muy bien en pacientes críticos previamente normotensos con una presión arterial media (PAM) entre 65 y 100 o una presión sistólica (PS) entre 90 y 160.

En pacientes críticos previamente hipertensos mal controlados, la auto-regulación se mantiene con PAM entre 80 y 120 o una PS entre 120 y 180, lo que se debe tener muy en cuenta porque estos últimos pacientes pueden hacer mayor daño renal con presiones arteriales que se consideran normales.

Por tal motivo, cuando hay LRA, es fundamental mantener una buena presión de perfusión renal de acuerdo a cada paciente para evitar perpetuar el daño. Y de ahí salen las siguientes recomendaciones para el uso de vasopresores ^{(8), (10), (11), (12), (33), (34), (35), (36), (37), (39), (41)}:

- Hacer uso racional de los vasopresores, usándolos cuando ya se ha manejado adecuadamente el volumen sanguíneo de los pacientes.

- Limitar el uso de vasopresores en pacientes hipovolémicos.
- El vasopresor de elección en pacientes con LRA es la norepinefrina.
- La vasopresina no ha demostrado ser superior a la norepinefrina para mejorar desenlaces de LRA .
- No se recomienda el uso de dopamina en pacientes con LRA.
- En pacientes críticos en estado de choque, sin historia de HTA, la PAM meta es entre 65 y 70 mmHg. Mayores presiones no han mostrado mejorar los desenlaces y si pueden aumentar los riesgos⁽⁴¹⁾.
- En pacientes críticos en estado de choque con historia de HTA mal controlada, la meta de PAM debe ser ≥ 80 mmHg porque en este subgrupo de pacientes si se han demostrado mejores desenlaces que con presiones menores⁽⁴¹⁾.
- En pacientes con falla cardíaca aguda con fracción de eyección deprimida y LRA, se recomienda el uso de inotrópicos como la dobutamina.
- En pacientes con síndrome hepato-renal tipo 1 se recomienda el uso de terlipresina para estabilizar la situación clínica del paciente y como puente para el trasplante hepático.

Manejo nutricional y de medicamentos

Los pacientes con LRA estadio 1 y 2 deben tener un aporte calórico adecuado de aproximadamente 30-35 Kcal/kg/día y un aporte proteico entre 1.0 y 1.4 g/kg/día. Los pacientes con LRA estadio 3 que no están en terapia dialítica deben ser restringidos un poco en el aporte proteico, dejándolo aproximadamente entre 0.8 y 1 g/kg/día; sin embargo, cuando ya

están en TRR, este aporte proteico se puede elevar hasta 1.5 g/kg/día en TRR intermitentes y hasta 1.7 g/kg/día en TRR continuas. Las restricciones en líquidos y electrolitos dependen del perfil de cada paciente y del estadio de LRA.

En lo posible, deben evitarse o limitarse todo tipo de tóxicos renales, incluidos medicamentos nefrotóxicos y medios de contraste yodados y a base de gadolinio (estos últimos por el riesgo de esclerosis sistémica nefrogénica). Cuando no hay otra opción que usar determinados nefrotóxicos para salvar la vida o la integridad del paciente (por ejemplo, un antibiótico para un germen específico sin otras opciones), se debe mantener bien hidratado al paciente, monitorizar estrictamente la función renal y vigilar la toxicidad sistémica que podrían causar estos productos (cuando hay LRA la toxicidad sistémica es mayor).

Los medicamentos con depuración renal deben ser ajustados a la función renal (no solo los antibióticos); sin embargo, se debe tener en cuenta que hay muy pocas fórmulas validadas para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con LRA, por lo que lo ideal sería medir la depuración de creatinina en tiempos menores (6 a 12 horas).

Hay que tener especial cuidado con los antibióticos porque se debe evitar a toda costa dar dosis subterapéuticas en infecciones graves porque esto puede aumentar la morbimortalidad. Por tal motivo, en las primeras 24 horas se recomienda dar dosis plenas de los mismos y partir del segundo día ajustar según el caso. Igualmente, se debe tener en cuenta qué tipo de TRR se está usando para realizar los ajustes necesarios ⁽⁹⁾, ⁽⁹⁾, ⁽¹⁰⁾, ⁽¹¹⁾, ⁽¹²⁾, ⁽¹³⁾, ⁽¹⁴⁾.

Tratamiento médico de la hiperpotasemia (hipercalcemia)

La hipercalcemia es una de las complicaciones más temidas de la LRA porque puede llevar súbitamente a arritmias cardíacas letales y a la muerte. Además, puede producir problemas

musculares, gastrointestinales y agravar la acidosis.

La hipercalemia se clasifica en:

- Leve: K⁺ entre 5.0 y 6.0 mmol/L.
- Moderada: K⁺ entre 6.0 y 6.5 mmol/L.
- Grave: K \geq 6.5 mmol/L.

La hipercalemia debe ser tratada agresivamente y se sugiere tener las siguientes recomendaciones (8), (10), (11), (12), (18), (19):

- Monitorizar diariamente el potasio en todos los pacientes con LRA y correlacionarlo con el estado ácido base (la acidosis empeora la hipercalemia y viceversa).
- Cuando hay hipercalemia siempre se debe tomar un electrocardiograma y monitorizar el ritmo cardíaco para buscar signos que indiquen toxicidad (ondas T picudas principalmente en las derivaciones precordiales, alargamiento del intervalo PR, desaparición de la onda P, bloqueos cardíacos, ensanchamiento del QRS, acortamiento del QT, ritmo idioventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, asistolia).
- Cuando hay cambios electrocardiográficos o cuando hay hipercalemia grave, se debe administrar gluconato o cloruro de calcio para estabilizar el potencial de acción de la membrana miocárdica. Se puede administrar 1 ampolla de gluconato de calcio de 10 ml al 10 % cada 20 a 30 minutos hasta controlar los cambios electrocardiográficos o hasta iniciar la diálisis del paciente. El calcio estabiliza la membrana cardíaca pero no disminuye los niveles de potasio. Cuando se cuenta con cloruro de calcio, la estabilización del ritmo cardíaco es más rápida.
- Administrar solución polarizante para controlar la hipercalemia por medio del ingreso del potasio a las células (redistribución del potasio); esto es favorecido por la estimulación de las bombas de sodio potasio ATPasa por acción de la insulina. Para su preparación, se sugiere uti-

lizar 10 unidades de insulina por cada 25 gramos de glucosa (por ejemplo, 250 ml de dextrosa al 10%). Se deben realizar glucometrías antes y después de esta medida. Si inicialmente hay hiperglucemia > 250 mg/dl, solo debe administrarse la insulina; si hay hipoglucemia, solo debe administrarse la dextrosa. Esta medida puede disminuir los niveles de potasio entre 1 y 2 mmol/L. Se puede repetir si es necesario.

- En los pacientes que tienen diuresis se puede administrar una dosis de furosemida IV entre 1 y 1.5 mg/kg en bolo. Esto aumenta las pérdidas renales de potasio y su efecto depende del grado de disfunción renal.
- En los pacientes que no tienen taquicardia extrema o arritmias cardíacas, se pueden administrar nebulizaciones con beta 2 inhalados continuo o en esquema de crisis a dosis altas. Esto puede disminuir los niveles de potasio entre 0.5 y 1.0 mmol/L porque estimula la bomba de sodio potasio ATPasa y favorece el ingreso de potasio a las células (redistribución de potasio).
- Cuando además de la hipercalemia hay acidosis metabólica, se recomienda colocar un bolo de bicarbonato de 1 mmol/Kg, siempre y cuando el paciente no esté con sobrecarga de volumen pulmonar. Por cada 0.1 que suba el pH, pueden ingresar a las células entre 0.4 y 0.6 mmol/L de potasio.
- Como medida muy efectiva pero que tarda más tiempo, se recomienda usar resinas de intercambio de potasio oral para favorecer la pérdida gastrointestinal de este electrolito (el poliestireno sulfonato cálcico es el disponible en nuestro medio). Se puede usar una dosis entre 15 y 30 gramos diluidas en un laxante como el manitol cada 6 horas (en nuestro medio no se cuenta con sorbitol). La idea es que el paciente tenga entre 3 y 5 deposiciones diarias. Esta medida puede bajar el potasio hasta 2 mmol/L en el primer día pero su efecto apenas comienza a verse luego de 4 a 5 horas.

Terapia de reemplazo renal:

Los pacientes con LRA KDIGO 3 deben ser evaluados y vigilados estrictamente para determinar quienes requieren inicio de TRR. Esta vigilancia idealmente se debería llevar a cabo en una unidad de cuidados especiales (UCE) o en una UCI.

No se ha demostrado que el inicio de TRR tan temprano como en el estadio 2 de LRA, mejore los desenlaces excepto en condiciones muy específicas, como por ejemplo: intoxicación con sustancia dializable, hiperkalemia o acidosis grave refractarias a manejo.

Las TRR más recomendadas en pacientes con LRA son las terapias dialíticas con sangre, bien sea la hemodiálisis intermitente (técnica difusiva) o las terapias dialíticas continuas (difusivas o convectivas). La diálisis peritoneal se podría usar y hay países como Brasil que tienen mucha experiencia con este tipo de terapias para LRA; no obstante, en nuestro medio se reservan para niños. Las recomendaciones generales para iniciar TRR de forma urgente o preferente en pacientes con LRA son ^{(8),(9),(10),(11),(12),(13),(14),(16),(42),(43),(44),(45)}:

- Uremia grave en progresión sin mejoría con el manejo médico. Considerar cuando el BUN está ≥ 100 mg/dl y/o la creatinina ≥ 5 mg/dl, o cuando hay manifestaciones urémicas (encefalopatía, pericarditis, neuropatía o sangrado). Menores grados de uremia deben ser considerados para iniciar TRR en pacientes con falla cardíaca, alteraciones neurológicas, problemas hepáticos, intoxicados o con necesidad de cirugía mayor. Ciertas UCI han protocolizado iniciar TRR con BUN ≥ 80 y/o creatininas ≥ 4.0 mg/dl, sin demostrar hasta el momento mejores resultados con esta práctica.
- Hipercalemia grave ($K > 6.5$ mmol/L o con cambios electrocardiográficos) refractaria a manejo médico.
- Acidosis metabólica grave ($pH < 7.15$ o bicarbonato < 12 mmol/L) que no mejora con manejo médico.

- Oliguria con sobrecarga hídrica con compromiso pulmonar.
- Oliguria en pacientes con falla cardíaca con sobrecarga hídrica refractaria a diuréticos.
- Oliguria o anuria persistente por más de 24 a 48 horas sin respuesta a diuréticos.
- Bajo volumen urinario persistente por varios días (menor a 1 litro), sin respuesta a diuréticos, en pacientes con grandes necesidades de infusiones que los está llevando a un balance hídrico muy positivo (nutrición, sedación, vasopresores, antibióticos) y como consecuencia estén cursando con problemas de oxigenación, piel, tracto gastrointestinal (absorción) o repercusión cardíaca.
- Paciente intoxicado por sustancias dializables o parcialmente dializables, como metanol, etilenglicol, litio, metformina, etc.
- Paciente intoxicado por sustancia desconocida, que cursa con acidosis grave.
- Hipertemia maligna refractaria a manejo médico.
- Disnatremias agudas con compromiso cerebral, refractarias a manejo médico.

Una vez definido que el paciente requiere inicio de TRR, se debe definir qué tipo de terapia se va a realizar, con qué intensidad (dosis), con qué frecuencia, con qué acceso vascular se cuenta y en qué sitio del hospital.

En los servicios de hospitalización, cuando el paciente está muy estable, se puede optar por una terapia intermitente tipo hemodiálisis convencional. Cuando el paciente está crítico pero en condiciones estables y se encuentra en una UCE, se puede optar por terapias intermitentes extendidas tipo SLED que oscilan entre 6 y 12 horas (*sustained low efficiency dialysis*).

Cuando el paciente se encuentra en UCI se debe definir si está hemodinámicamente estable o inestable; en el primer caso se puede optar por una terapia de hemodiálisis intermitente o en su defecto una terapia tipo SLED; pero si se encuentra inestable debería optarse por una terapia tipo SLED o continua, siendo esta última mejor tolerada en los pacientes con soporte vasopresor alto, patología neurológica, falla hepática, alteraciones del sodio o falla cardíaca.

En los pacientes con intoxicaciones e hipercalemia grave

es preferible una terapia intermitente, siempre y cuando las condiciones hemodinámicas lo permitan. Hasta ahora, no hay evidencia que soporte qué tipo de TRR (intermitente o continua) o con qué frecuencia (diaria o interdiaria) se mejoren los desenlaces duros (mortalidad, estancia en UCI y hospitalaria, recuperación renal), por lo que la decisión sobre cual usar y con qué frecuencia, depende de las características clínicas de cada paciente, los protocolos de cada unidad y la disponibilidad de recursos ^{(8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (16), (42), (43), (44), (45)}.

Referencias

- (1) Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457-467. doi:10.1038/ki.2013.153.
- (2) Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure Norbert. *Lancet.* 2005;365(9457):417-430. doi:10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
- (3) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913-1917. doi:10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F.
- (4) Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: Outcomes and quality of care. *Q J Med.* 2013;106(4):323-332. doi:10.1093/qjmed/hcs237.
- (5) Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-3370. doi:10.1681/ASN.2004090740.
- (6) Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: An integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(5):516-524. doi:10.1038/ki.2012.208.
- (7) Triverio P-A, Martin P-Y, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2186-2189. doi:10.1093/ndt/gfp072.
- (8) Eknoyan G, Lameire N. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):3-3. doi:10.1038/kisup.2012.3.
- (9) Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.

- (10) Koyner J, Thakar C. ACUTE KIDNEY INJURY AND CRITICAL CARE NEPHROLOGY. *Nephrol Self-Assessment Progr.* 2017;16(1):100-180.
- (11) Johnson J, Feehally J, Floege J. Acute Kidney Injury. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Saunders; 2015:802-866.
- (12) Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A. Acute Kidney Injury. In: *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed. El servier; 2016:958-1011.
- (13) Gaínza De Los Ríos F. Insuficiencia renal aguda. In: Lorenzo V, López Gómez J, eds. *Nefrología Al Día*. Vol 7. Sociedad Española de Nefrología; 2012:309-334. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-insuficiencia-renal-aguda-158>.
- (14) Tenorio MT, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus*. 2010;3(2):16-32. doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10548.
- (15) Uchino S, Kellum J, Bellomo R, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *Jama*. 2005;294(7):813-818. doi:10.1177/088506668700200104.
- (16) Abuelo JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *N Engl J Med*. 2007;8(357):797-805. doi:10.1056/NEJMra064398.
- (17) Nieto-Ríos JF, Vega-Miranda J, Serna-Higuaita LM. Insuficiencia renal aguda inducida por rhabdomiólisis. *latreia*. 2016;29(2):157-169. doi:10.17533/udea.iatreia.v29n2a05.157.
- (18) Nieto-Ríos J, Sylva Tamayo D. Enfoque diagnóstico de la acidosis metabólica. In: *XXII Simposio de Residentes de Medicina Interna*. Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana; 2016:73-88.
- (19) Nieto-Ríos J, Bello-Márquez D. Integración en la interpretación de los electrolitos y los gases sanguíneos. In: *XXIII Simposio de Residentes de Medicina Interna*. Universidad Pontificia Bolivariana; 2017:53-74.
- (20) Roldán Giraldo J, Tovar Arboleda P, Nieto-Ríos J. DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE INJURIA RENAL AGUDA: NUEVOS BIOMARCADORES. *Rev Nefrol Argentina*. 2015;13(2):93-96.
- (21) Vargas J, Echeverri JE, Atehortúa L, et al. Consenso Colombiano del uso y las indicaciones de NGAL urinario en la práctica clínica. *Acta Colomb Cuid Intensivos*. 2012;12(1):43-60.
- (22) Nieto-ríos JF, Serna-higuaita LM, Ocampo-kohn C, et al. Medición del NGAL urinario en el donante para detectar función retardada del injerto renal en el receptor. *Ces Med*. 2016;30(2):148-157.
- (23) Nieto-Ríos JF, Serna-Higuaita LM, Ocampo-Kohn C, et al. La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos como factor temprano de predicción de la función retardada del injerto renal. *Biomedica*. 2016;36(2):213-219. doi:10.7705/biomedica.v36i2.2703.
- (24) Nieto JF, Zuluaga M, Aristizábal A, Serna LM, Ocampo C, Zuluaga GA. Falla renal aguda asociada a síndrome de hiperestimulación ovárica TT. *Acta Medica Colomb*. 2016;41(1):58-61. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482016000100011&lang=pt.

- (25) Nieto-Ríos JF. Nefroprotección Para Disminuir Riesgo de Lesión Renal Aguda Inducida Por Contraste. Universidad de Antioquia; 2016.
- (26) Serna-Higueta LM, Londoño J, Vélez-Echeverri C, et al. Síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis en una paciente pediátrica. *NefroPlus*. 2015;7(1):72-75. doi:10.3265/NefroPlus.pre2015.Feb.12529.
- (27) Aristizabal-Alzate A, Muñoz-Grajales C, Ocampo-kohn C, Nieto-Ríos JF, Zuluaga-Valencia GA. Nefritis tubulointersticial y colangitis esclerosante asociadas a pancreatitis autoinmune. *Nefrología*. 2012;32(6):854-856. doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Aug.11185.
- (28) Herrera-Toro N, Bello-Márquez D, Zapata-Chica C. Pielonefritis Xantogranulomatosa en un paciente pediátrico. *Rev Argent Urol Nefrol*. 2014;2:75-86.
- (29) Nieto-Ríos JF, Serna-Higueta LM, Calle-Botero E, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico en un paciente joven con compromiso renal, neurológico, ocular y cardiovascular. *Nefrología*. 2016;36(1):82-85. doi:10.1016/j.nefro.2016.01.008.
- (30) Nieto JF, Gómez SM, Moncada DC, Serna LM, Hidrón AI. Tratamiento exitoso de linfocitosis hemofagocítica y coagulación intravascular diseminada secundaria a histoplasmosis en un paciente con HIV/sida. *Biomédica*. 2016;36(1):9-14. doi:10.7705/biomedica.v36i2.2797 Contribución de.
- (31) Nieto-Ríos JF, Álvarez Barreneche MF, Penagos SC, Bello Márquez DC, Serna-Higueta LM, Ramírez Sánchez IC. Successful treatment of thrombotic microangiopathy associated to dengue infection: A case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2018:e12824. doi:10.1111/tid.12824.
- (32) Nieto-Ríos JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-kohn C, Serrano-Gayubo AK, Serna-Higueta LM, Zuluaga-Valencia G. Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en dos pacientes trasplantados renales. *Nefrología*. 2012;32(5):683-684. doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Jun.11508.
- (33) Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(4):308-314. doi:10.1097/MCC.0b013e3283632e29.
- (34) Hoste EAJ, De Corte W. Implementing the Kidney Disease: Improving Global Outcomes/acute kidney injury guidelines in ICU patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(6):544-553. doi:10.1097/MCC.000000000000039.
- (35) Meersch M, Zarbock A. Renal protection in the 21st century. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(6):554-559. doi:10.1097/MCC.0000000000000352.
- (36) Zarbock A, Milles K. Novel therapy for renal protection. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(4):431-438. doi:10.1097/ACO.0000000000000213.
- (37) Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):37-47. doi:10.1038/nrneph.2013.232.
- (38) Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243-1251. doi:10.1046/j.1423-0410.2002.00123.x.
- (39) Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-1734. doi:10.1056/NEJMra1208943.

- (40) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1412-1421. doi:10.1056/NEJMoa1305727.
- (41) Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583-1593. doi:10.1056/NEJMoa1312173.
- (42) Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375(2):122-133. doi:10.1056/NEJMoa1603017.
- (43) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. The ELAIN Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315(20):2190. doi:10.1001/jama.2016.5828.
- (44) Palevsky P, Hongyuan Zhang J, O'Connor TZ, et al. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2008;359(1):7-20.
- (45) Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1627-1638.

Choque séptico

Juan Guillermo Gamboa Arroyave

Médico internista
Hospital Pablo Tobón Uribe

Santiago Naranjo Sierra

Médico internista, Universidad de Antioquia
Médico intensivista, Universidad Pontificia Bolivariana

Introducción

La sepsis explica cerca de cinco millones de muertes cada año en todo el mundo. En los últimos cuarenta años, se ha reportado un aumento en la incidencia de pacientes tratados por sepsis de manera intrahospitalaria. Aunque puede haber sesgos de publicación (la mayor parte de la información proviene de los países desarrollados), es claro que el reconocimiento de esta entidad ha llevado a un aumento en los reportes a través de estudios y bases de datos de diagnóstico.

Se han realizado grandes esfuerzos para llegar a un consenso en la definición, dado que los criterios empleados tienen una sensibilidad muy variable y pobre especificidad. Recientemente, se publicó el tercer consenso de sepsis procurando crear una definición más objetiva que permita mejorar los reportes y crear mejores protocolos de investigación. Ya se han publicado algunas experiencias evaluando la incidencia de sepsis con las nuevas definiciones y todavía no se ha podido encontrar una diferencia realmente significativa; sin embargo, sí ha aumentado la concordancia en la detección de casos. Se espera que reportes ulteriores revelen una menor incidencia y mayor mortalidad como consecuencia de la inclusión de la disfunción orgánica dentro de la definición.

La sepsis explica 10 a 20% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos en países desarrollados, pero hay re-

portes de países en desarrollo que se acercan al 50%. La mortalidad descrita es variable y depende del lugar, la definición y la metodología usada para la evaluación. Utilizando la definición previa que incluía casos de menor gravedad la mortalidad por sepsis oscila entre 11 y 26%; en cambio, si se evalúan solo los casos de sepsis grave la mortalidad asciende hasta 33,2% - 49,6%.

Para aclarar el concepto de choque séptico, es necesario definir primero el término sepsis. Para ello se hará referencia a los criterios presentados en el consenso más reciente. En dicha publicación se definió sepsis como una condición amenazante de la vida, causada por una regulación anormal en la respuesta del hospedero a una infección. Este fenómeno, se manifiesta por la presencia de disfunción orgánica, clasificada a través del uso del puntaje de la escala SOFA (abreviatura de sus siglas en inglés: *Sequential Organ Failure Assessment*) mayor o igual a 2.

La definición anterior, se planteó por el reconocimiento de la sepsis como una situación grave que se asocia a una respuesta anormal del hospedero, la cual condiciona un incremento de la mortalidad general por encima del 10%, a diferencia de la definición anterior que limitaba el diagnóstico de sepsis a la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de una infección demostrada o sospechada, con un subsecuente aumento de falsos positivos y negativos.

En este punto, es importante hacer énfasis en que el cambio más importante en la nueva definición de sepsis no tiene que ver con el uso del SOFA como herramienta para la identificación rápida de aquellos pacientes con mayor probabilidad de peores desenlaces ni con las consideraciones mencionadas respecto a la baja capacidad predictiva del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sino con el hecho de que, por explicarlo de algún modo, se “movió”, la definición de sepsis hacia lo que antes se denominaba sepsis grave, de modo tal que se pueda identificar mejor a aquellos pacientes con riesgo más alto de resultados desfavorables.

En el mencionado consenso más reciente de sepsis se definió choque séptico como el subgrupo en el que se instaura una disfunción metabólica, celular y circulatoria que conlleva a un aumento en la mortalidad (mortalidad cruda de 46,5%). Los criterios específicos que dan cuenta de esta definición son la necesidad de usar vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg, asociada con lactato sérico mayor de 2 mmol/L, como consecuencia de hipotensión persistente luego de la reanimación con líquidos endovenosos, es decir, en ausencia de hipovolemia.

Esta nueva definición identifica un grupo de pacientes cuya mortalidad hospitalaria es mayor del 40%, y en comparación con la que se usaba previamente, tiene como diferencias fundamentales la condición de la coexistencia de hipotensión que requiera vasopresores e hiperlactatemia; además, se disminuyó el umbral significativo de hiperlactatemia de 4 a 2 mmol/L debido a que en estudios de pacientes con sepsis se observó un aumento de la mortalidad en aquellos con resultados de lactato superiores a 2 mmol/L. Aunque la hiperlactatemia no es un marcador específico de la sepsis, la disfunción celular en un paciente con sepsis evidenciada por el aumento en la concentración de lactato fue el hallazgo que mayor capacidad de predicción tuvo con relación al pronóstico.

Las limitaciones para esta nueva definición de sepsis, incluyen el sesgo que implica que la revisión se haya fundamentado solo en la base de datos MEDLINE, al igual que la

metodología de consenso y de meta-análisis que no fue generalizado para todas las variables y por último, no se incluyeron otras situaciones que también están en capacidad de predecir el pronóstico como la hipotensión arterial diastólica, la alteración del sensorio, la velocidad de depuración del lactato, el exceso de base, la saturación venosa central, entre otros marcadores.

En la literatura mundial se ha reconocido a la neumonía como la principal causa de sepsis con aproximadamente el 35% de los casos, seguida de las infecciones intraabdominales con el 27%, las infecciones urinarias (14%) y las infecciones de tejidos blandos (10%); los reportes varían según la población y la especialidad de la unidad de cuidado crítico (médica o quirúrgica). En el estudio más grande que se ha publicado al respecto en Colombia, realizado por Rodríguez y colaboradores, se describió una población con sepsis que ingresó a unidades de cuidados intensivos, dentro de la cual el 46% de los pacientes estaban en choque séptico. La infección más frecuentemente encontrada fue la del tracto urinario con el 28,6%, seguida de neumonía (22,8%), e infecciones de tejidos blandos (21,8%), para infecciones de la comunidad, mientras que para infecciones nosocomiales la más frecuente fue la neumonía (26,6%), seguida de infecciones urinarias (20,4%) e infecciones de tejidos blandos (17,4%).

Fisiopatología

Los eventos más importantes dentro de la fisiopatología del choque séptico son: vasodilatación, hipotensión, aumento de la permeabilidad vascular y disfunción miocárdica.

La vasodilatación es la principal que contribuye a la **hipotensión**, evento clínico que se ha considerado como el más relevante en los pacientes con sepsis. Esta situación ocurre por la falta de respuesta a los vasoconstrictores naturales y al aumento de vasodilatadores como el óxido nítrico y las prostaciclina, cuya producción se incrementa en las células endoteliales debido a la presencia de endotoxina (lipopolisacárido). También se ha encontrado un aumento en la adrenomoduli-

na, una sustancia que inhibe la respuesta a las catecolaminas, al igual que un incremento del TRPV4 (abreviatura de sus siglas en inglés: *Transient Receptor Potential Vanilloid Type 4*) que se ha asociado con la activación de fuga capilar y vasodilatación periférica.

Por otra parte, **el aumento de la permeabilidad vascular** es consecuencia de la lesión endotelial, órgano blanco de la sepsis y fenómeno fisiopatológico clave en la disfunción orgánica, evento final que se da debido a que se favorece el edema intersticial y que puede empeorar con el aumento de la presión hidrostática que se presenta como consecuencia de la reanimación excesiva con líquidos, situación que ha empezado a reconocerse como causante de aumento subsecuente de los eventos adversos y de la mortalidad con la sobrecarga de volumen.

Finalmente, como consecuencia de la cascada inflamatoria que se activa por la infección, se produce disfunción de los **miocardiocitos** que deriva en disminución de la contractilidad miocárdica lo cual lleva al establecimiento falla cardíaca que limita aún más la entrega adecuada de oxígeno a los tejidos.

Diagnóstico y enfoque general

El diagnóstico de choque séptico va más allá del cumplimiento de los criterios descritos. Con frecuencia, el médico de atención primaria e incluso el especialista en medicina interna o cuidado crítico, abordarán a pacientes con hipotensión de etiología no identificada. En general, se ha reconocido al choque séptico como la causa más frecuente con alrededor del 62%, seguido del de origen cardiogénico (16%), hipovolémico (16%), otros tipos de choque distributivo como neurogénico y anafiláctico (4%) y finalmente el choque obstructivo (2%); aunque estos porcentajes pueden variar dependiendo del tipo de población estudiada.

Los pacientes con choque, además de la hipotensión que es el marcador clínico más importante, suelen presentarse con

taquicardia, taquipnea, alteración del sensorio, oliguria, piel fría, pegajosa o cianótica, y la evidencia en los gases arteriales de acidosis metabólica e hiperlactatemia.

Lo más importante es obtener una historia clínica y un examen físico completos. En la obtención de la historia debe hacerse énfasis en la presencia de fiebre, síntomas respiratorios, urinarios, gastrointestinales y lesiones en piel. Es importante, evaluar los antecedentes que condicionen la predisposición a infecciones (por ejemplo cáncer, quimioterapia o infección por HIV) o mayor riesgo de desenlaces adversos (como falla cardíaca, enfermedad renal crónica, diabetes, entre otras).

Para el tratamiento del choque séptico existen dos grupos de intervenciones. Por una parte, las medidas que impactan directamente en el manejo de la infección (uso de antibióticos y control del foco infeccioso); por otro lado, las medidas de soporte (líquidos, vasopresores, ventilación mecánica, transfusiones, entre otros).

Es probable que una de las intervenciones que ha tenido mayor impacto en modificar el pronóstico de los pacientes con sepsis es el inicio temprano de la terapia antimicrobiana. Si bien hasta ahora no hay estudios que hayan evaluado de manera prospectiva la eficacia del inicio de antimicrobianos en la primera hora de consulta del paciente, hay pruebas derivadas de estudios observacionales que han sugerido de manera consistente que retrasar el inicio del tratamiento antibiótico más allá de una hora en los pacientes con choque se ha asociado con mayor mortalidad.

Asimismo, ocurren peores desenlaces cuando se selecciona de manera equivocada el espectro de cubrimiento antimicrobiano y la dosis del antibiótico (lo cual puede ocurrir hasta en el 20% de los casos). Esto implica que debe reforzarse la idea que iniciar terapia antibiótica empírica en los pacientes con choque séptico tiene la mayor importancia. Además, establecer la etiología más probable permitirá al clínico determinar el tratamiento antibiótico empírico más apropiado, que la mayoría de las veces concuerda con el esquema definitivo.

Fuera de este escenario, hay tiempos diferentes para actuar según el tipo de infección, y se debe tener en cuenta sobre todo que la antibioticoterapia empírica no hace parte de manejo del paciente con fiebre de origen desconocido sin compromiso sistémico ni inestabilidad hemodinámica. Al igual que el tratamiento antibiótico, es fundamental el control del foco de infección, hecho que se debe llevar a cabo siempre que sea posible una vez se haya estabilizado al paciente: cirugía abdominal en caso de abdomen agudo (por ejemplo, colecistostomía, apendicectomía, lavados por peritonitis), desbridamiento por fascitis, drenaje de abscesos, entre otros.

A partir del estudio publicado por *Rivers* y colaboradores en 2001, en el cual se encontró disminución de la mortalidad en los pacientes con sepsis tratados con protocolos de reanimación guiada por metas (EGDT por sus siglas en inglés: *Early Goal-Directed Therapy*), se reconoció esta estrategia como base del tratamiento. Sin embargo, ningún otro estudio ha logrado replicar sus resultados y, por el contrario, varios estudios con buen diseño metodológico revelaron que no había diferencias en mortalidad cuando se empleaban protocolos basados en metas en comparación con las medidas de cuidado convencionales (estudios *ProCESS*, *ARISE*, y *ProMISE*), hecho confirmado incluso en un meta-análisis colaborativo que incluyó los tres ensayos clínicos mencionados.

Los pacientes con choque séptico y los que requieren ventilación mecánica invasiva deben ingresar a una unidad de cuidados intensivos; en cambio, cuando no hay afección hemodinámica ni falla ventilatoria no hay diferencias en los desenlaces y podrían ser manejados en salas generales de hospitalización.

Monitorización y seguimiento

Tradicionalmente, la estrategia de *EGDT* se ha usado para referirse a la gestión basada en protocolos de cuidados intensivos para cumplir con los siguientes objetivos de parámetros fisiológicos: presión arterial media de 65 mmHg, gasto urinario de orina de 0,5 mL/kg/hora, presión venosa central de 8 a

12 mmHg, y saturación de oxígeno de la vena cava superior del 70% o saturación venosa mixta de oxígeno del 65%. Sin embargo, como se mencionó previamente esta estrategia no parece ser superior al cuidado convencional haciendo un seguimiento estrecho, y la búsqueda de tales metas con las variables enunciadas implica la monitorización invasiva en una unidad de cuidados intensivos, situación que está por fuera del enfoque de esta revisión.

Actualmente, las guías hacen énfasis en los beneficios de la identificación y reanimación temprana en sepsis y choque séptico, al igual que en la importancia de una reevaluación frecuente por parte de los médicos y restan importancia a los protocolos y la monitorización invasiva de variables fisiológicas. Es fundamental entonces resaltar la relevancia de una monitorización estrecha y seguimiento atento de la respuesta inicial al tratamiento, utilizando estrategias no invasivas para la evaluación de la perfusión tisular.

Para los médicos por fuera de las unidades de cuidado crítico, la monitorización del gasto urinario cada hora, combinada con la respuesta de la presión arterial a la terapia con líquidos, son herramientas clínicas esenciales para guiar la reanimación. Cuando no se alcancen estos objetivos rápidamente o exista deterioro clínico el paciente deberá trasladarse de inmediato a una unidad de mayor complejidad.

Además de ser un marcador de gravedad y pronóstico como se mencionó previamente, el lactato también puede usarse para identificar los pacientes con lo que se denomina “choque séptico crítico”, o sea aquellos que tienen hipoperfusión tisular sin hipotensión debido a la compensación del sistema cardiovascular. Especialmente en este grupo de pacientes, el reconocimiento de la hipoperfusión podría retrasarse sin el uso de esta herramienta, lo que podría llevar a peores resultados.

Por lo tanto, contar con un valor de lactato inicial permite guiar la reanimación a partir de la depuración o aclaramiento de este, lo que también es un buen marcador de pronóstico. De hecho, algunos estudios han mostrado que los pacientes

que depuran los niveles elevados de lactato tienen mejores resultados y cuanto más lenta es su depuración, peor es el resultado; en consecuencia, la reanimación debe dirigirse a buscar la normalización del lactato sérico para lo cual es necesario llevar a cabo mediante mediciones seriadas, y hacer este seguimiento permite identificar más rápidamente aquellos pacientes que no están respondiendo a la terapia con líquidos intravenosos lo cual implica que van a requerir tempranamente otro tipo de intervenciones y traslado a servicios de cuidado crítico.

Tratamiento

A continuación, se describirán las medidas terapéuticas de soporte referidas anteriormente y algunas con evidencia menos contundente:

- **Líquidos endovenosos:** la reanimación inicial con líquidos debe ser con cristaloides. Hasta ahora no hay evidencia convincente que sugiera la superioridad de alguna alternativa sobre las demás. Las soluciones coloides parecen estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda, aunque se ha observado algún beneficio marginal para reanimación con soluciones que contienen albúmina, especialmente en los pacientes más críticos con choque séptico. Como los cristaloides son más baratos la recomendación general es emplear estos y solo en algunos casos seleccionados de pacientes que han recibido grandes cantidades de volumen considerar las soluciones con albúmina. En pacientes con hipoperfusión, se recomienda administrar un mínimo de 30 ml/kg de soluciones cristaloides intravenosas como reto de volumen dentro de las primeras 3 horas (esto implica inicialmente para un paciente promedio de 70 kg alrededor de 2,1 litros de líquidos).

Como todavía no hay evidencia fuerte que indique el volumen óptimo de líquido para administrar, la respuesta a la reanimación inicial debe determinar el volumen total a

administrar. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de *EGDT*, incluidos *ProCESS*, *ARISE* y *ProMiSe*, recibieron un promedio de dos a cinco litros de líquidos en las primeras seis horas. La recomendación actual incluye una estrategia más conservadora respecto al volumen de líquidos a aplicar, especialmente en los pacientes con edema pulmonar en el contexto de sepsis dado que hay algunos estudios recientes, especialmente retrospectivos, que han demostrado que la sobrecarga de líquidos en la sepsis puede asociarse con peores desenlaces. Por lo tanto, es importante evaluar la respuesta a estos y controlar la cantidad de líquidos que se administran para evitar la sobrecarga de líquidos o el empeoramiento del compromiso pulmonar inducido por la sepsis.

- **Vasopresores e inotrópicos:** los medicamentos vasopresores aumentan la presión sanguínea al incrementar la resistencia vascular periférica. En aquellos pacientes que permanecen con hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos o en aquellos que desarrollan edema pulmonar cardiogénico, se debe usar un vasopresor.

Los inotrópicos aumentan el gasto cardíaco incrementando la contractilidad cardíaca y pueden iniciarse en casos de disfunción miocárdica, o en casos de falla para lograr una adecuada perfusión de órganos a pesar de un estado adecuado de volumen intravascular adecuado y presión arterial media. La norepinefrina es la primera opción para los pacientes que necesitan vasopresores dado que parece tener algún beneficio en comparación con la dopamina, especialmente con relación al desarrollo de arritmias cardíacas en este grupo de paciente.

- En caso de ser necesario otro vasopresor se puede agregar vasopresina o epinefrina, y para aquellos pacientes que permanecen inestables, se recomienda dobutamina. Aquellos pacientes que requieran el uso de vasopresores e inotrópicos deben ser manejados en unidades de cuidado crítico.

- **Esteroides:** en múltiples estudios se ha observado que durante la sepsis ocurre una disfunción del eje hipotálamo–hipófisis–adrenal que termina en una insuficiencia suprarrenal relativa. Por esa razón, desde la década de los años 80 se empezaron a desarrollar ensayos clínicos con el fin de evaluar los efectos benéficos de la terapia con glucocorticoides sistémicos en los pacientes con sepsis. Los resultados han sido contradictorios, algunos encontraron impacto en la mortalidad y otros un efecto neutro, sin aumento en el riesgo de sobreinfección ni otros efectos adversos clínicamente relevantes. Los dos estudios más importantes fueron el *French trial* y el *CORTICUS*, que dieron pie a la recomendación de utilizar hidrocortisona 200 mg/día (usualmente 50 mg cada 6 horas) en los pacientes con choque séptico refractario a líquidos endovenosos y vasopresores; en el primero se reportó disminución de la mortalidad, pero en el segundo no. Para ambos estudios hubo críticas respecto a su diseño metodológico.

Finalmente, en enero de 2018 se publicó el estudio *ADRENAL* trial con mayor número de pacientes (3800) en el cual tampoco se encontró impacto en la mortalidad, pero sí una recuperación más rápida del choque, que pudiera disminuir la estancia en cuidados intensivos, y reducción del requerimiento de soporte transfusional. En conclusión, los esteroides tienen indicación en los pacientes con choque séptico que no responde a vasopresores, con el objetivo de mejorar la respuesta al manejo médico, sin que ello tenga impacto en la mortalidad. La dosis indicada es la anotada anteriormente, con una duración que oscila entre 5 y 7 días.

- **Transfusiones:** en general se propone que los pacientes con sepsis deben recibir transfusión de glóbulos rojos cuando la hemoglobina es inferior a 7 g/dL. Esta recomendación se deriva de un ensayo clínico multicéntrico que comparó un umbral de transfusión restrictivo (menor de 7 g/dL) con uno liberal (menor de 9 g/dL). Sin embargo, los pacientes con hemorragia activa, isquemia miocárdica o hipoxia severa son excepciones a esta recomendación y

es probable que se deban transfundir con diferentes umbrales de hemoglobina de acuerdo con su contexto clínico. El plasma fresco congelado no debe usarse para corregir la coagulopatía evidente en alteración de las pruebas de coagulación a menos que exista una hemorragia intercurrente o se planee realizar procedimientos invasivos. En general, el umbral para la transfusión de plaquetas debe ser: un recuento menor 10.000/mm³ en los casos en que no hay riesgo de hemorragia; menor de 20.000/mm³ si hay alto riesgo de sangrado o si el paciente está recibiendo quimioterapia, y menor de 50.00/mm³ si está previsto realizar procedimientos invasivos.

- **Oxígeno y manejo de la vía aérea:** una de las prioridades en el manejo de los pacientes con condiciones críticas es permeabilizar y estabilizar la vía aérea, particularmente en aquellos con alteración del estado de consciencia, y garantizar una adecuada oxigenación tisular. El uso empírico de oxígeno ya no hace parte de los paquetes de medidas para el tratamiento de la sepsis, y casi siempre lo que se plantea es emplear oxígeno para mantener la saturación por encima de 94% a menos que haya antecedentes o sospecha clínica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y falla respiratoria hipercápnica, en cuyo caso se debe usar un objetivo inferior.
- **Control glucémico:** a pesar de múltiples ensayos clínicos y algunos meta-análisis, todavía no hay evidencia clara con respecto a las metas para el control óptimo de la glucosa con insulina en pacientes con sepsis y choque séptico, probablemente debido a la gran variedad de factores relacionados con los pacientes y a la variación en los protocolos empleados en los estudios. Parece ser que las terapias intensivas que buscan alcanzar un control estricto no tienen beneficio e incluso quizás pudieran llegar a ser perjudiciales; por consiguiente, la meta podría fijarse en menos de 180 mg/dL, pero probablemente lo más importante sea evitar la hipoglucemia y las fluctuaciones rápidas de los niveles de glucosa, para lo cual debe monitorearse esta cada 1 a 2 horas hasta que sea estable y luego cada 4 horas.

- **Otras terapias:** recientemente el grupo de Paul Marik y colaboradores, publicaron un estudio retrospectivo de seguimiento antes y después, en el que sugieren que el uso temprano de vitamina C intravenosa junto con tiamina y glucocorticoides, es eficaz para prevenir la progresión de la disfunción orgánica, incluida la lesión renal aguda y que pudiera reducir la mortalidad de pacientes con sepsis grave y choque séptico. La efectividad de este tipo de intervenciones no ha sido confirmada en ensayos clínicos controlados por lo que todavía no hay evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario.
- **Cuidados adicionales:** en los pacientes con sepsis se debe tener especial cuidado para asegurar que reciban profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, profilaxis de úlceras por estrés con un inhibidor de la bomba de protones en aquellos con riesgo de hemorragia (coagulopatía, hipotensión prolongada, ventilación mecánica, uso de esteroides) y prevención de úlceras por presión. Tampoco debe olvidarse que la identificación y el manejo de las comorbilidades de estos pacientes es indispensable para garantizar un adecuado cuidado durante el episodio de choque séptico.

Código sepsis

Todas las estrategias descritas anteriormente tienen impacto si se implementan tempranamente, incluso algunas de ellas como el inicio de los líquidos endovenosos y antibióticos parecen tener influencia en los desenlaces según el momento en el que se apliquen. En consecuencia, es fundamental la detección temprana de la sepsis y el choque séptico a través de variables clínicas y de laboratorio, que de hecho, pueden estar automatizadas, y que en algunos sitios conllevan a la activación equipos multidisciplinares para responder a estas situaciones.

Existen varias estrategias descritas como la intervención por paquetes o el código sepsis, el cual fue desarrollado en España y se ha implementado por instituciones en todo el mundo. Su finalidad es la automatización de procesos que permitan, luego de la activación del protocolo o código sepsis, realizar de forma eficiente intervenciones tempranas en las que participan médicos hospitalarios, médicos de cuidado crítico, auxiliares, personal administrativo, de laboratorio, y de enfermería para incidir de manera positiva en el pronóstico de los pacientes con las entidades mencionadas. Estas medidas van más allá de la intervención inicial y también buscan realizar seguimiento a los pacientes durante la estancia hospitalaria, evaluar los procesos y ofrecer entrenamiento continuo al personal implicado en el proceso de atención.

Referencias

- Dellinger, RP. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical care medicine journal*. Feb 2013, Vol 41 (2).
- Keeley, A., Hine, P., Nsutebu, E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgrad Med J* 2017;93:626-634.
- Mandell, Douglas and Benett's. Principles and practices of infectious disease. 8th Ed., 2015, Chapter 75: Sepsis, severe sepsis, and septic shock.

- Marik, PE. et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238.
- Perner, A. et al. Common Sense Approach to Managing Sepsis. *Crit Care Clin* 34 (2018) 127–138.
- Rhee C., Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31 (3), pp. 397-413.
- Singer, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- Shankar-Hari, M. et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
- Venkatesh, B. et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Jan 19.

Dolor abdominal en urgencias: la perspectiva del médico internista

David Andrés Vélez Hurtado

Médico Internista.

Docente de cátedra, departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia.

Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Juan Sebastián Peinado Acevedo

Residente de Medicina Interna.

Universidad de Antioquia.

Introducción

Aproximadamente, 5 a 10% de los pacientes que ingresan al departamento de emergencias consultan por dolor abdominal. Las causas son múltiples y no están limitadas al espacio anatómico intra-abdominal, lo cual hace de suma importancia el abordaje sistemático basado en una anamnesis y examen físico completo para luego definir las ayudas diagnósticas pertinentes. Solamente la historia clínica y el examen físico ayudan a determinar la causa de dolor abdominal en un 79% de los casos, considerando causas orgánicas y no orgánicas.

Los objetivos de este artículo son: revisar las principales etiologías del dolor abdominal agudo de manejo no quirúrgico y proveer una aproximación diagnóstica basada en patrones clásicos de presentación clínica y características de algunos grupos poblacionales que representan un reto diagnóstico. Esperamos que este texto le permita al lector tener unos elementos básicos para abordar de forma más precisa al paciente con dolor abdominal en el servicio de urgencias.

Fisiopatología del dolor abdominal

Basados en el tipo de inervación sensitiva, el dolor abdominal se ha dividido desde el punto de vista fisiopatológico en dolor parietal, visceral o referido. **El dolor parietal** es transmitido

desde el peritoneo causando dolor agudo, bien localizado y reproducible a la palpación. Por otro lado, el **dolor visceral** es generado por un estímulo nociceptivo transmitido desde la cápsula de las vísceras sólidas, el mesenterio y paredes de las vísceras huecas, causando un dolor sordo de inicio gradual, mal delimitado (generalmente en la línea media) y frecuentemente acompañado de síntomas autonómicos. El mecanismo que explica este tipo de dolor se debe a la convergencia espinal de fibras aferentes viscerales y somáticas en las neuronas espinotalámicas y por otro lado, a patrones de desarrollo embriológico y de migración tisular. Este mismo mecanismo puede explicar el dolor referido a la escápula que ocurre en patologías sub-diafragmáticas (hígado, biliar, bazo) y el **dolor referido** en epigastrio en las fases iniciales de una apendicitis. Esto resalta la importancia de no basarnos únicamente en la localización de los síntomas para considerar la etiología del dolor abdominal. De todas formas, el sitio del dolor es una ayuda indispensable para iniciar el enfoque de los pacientes en el servicio de urgencias como veremos a continuación.

Causas del dolor abdominal

Como se anotó previamente, se describirán las enfermedades que hacen parte del diagnóstico diferencial del internista luego de descartar las causas abdominales quirúrgicas más frecuentes. Dividiremos este apartado en las patologías rela-

cionadas con los órganos abdominales del área anatómica y en las causas extra-abdominales. Luego, nos detendremos en cada área anatómica señalando los principales diagnósticos diferenciales a considerar.

Causas relacionadas a los órganos del área anatómica: las hepatitis virales y las de origen no infeccioso como la hepatitis alcohólica o la autoinmune pueden presentarse con un dolor abdominal de intensidad variable en el cuadrante superior derecho; se acompaña de síntomas generales como fiebre, hiporexia, náuseas, vómito y hallazgos relacionados con colestasis. Esto conlleva a pensar inicialmente en colecistitis o colangitis aguda y la intervención diagnóstica por medicina interna tiene cabida cuando la ecografía abdominal descarta estas patologías quirúrgicas.

Aunque poco frecuente, el síndrome de *Budd-Chiari* agudo se presenta con dolor abdominal en esta región anatómica acompañado de hepatomegalia, posteriormente el paciente presenta ictericia y ascitis.

Es importante considerar que las neoplasias malignas de hígado y vías biliares, ya sean primarias o metastásicas, no son infrecuentes en el contexto agudo y deben ser consideradas en los pacientes con síndrome constitucional subyacente.

Las alteraciones en el bazo causan dolor en el cuadrante superior izquierdo. La esplenomegalia *per se* causa molestia o dolor en esta región acompañado frecuentemente de saciedad precoz. El infarto esplénico se caracteriza por un dolor de gran intensidad y puede originarse por embolia de origen cardíaco (fibrilación auricular o endocarditis infecciosa) o en estados hipercoagulables, hemoglobinopatías y neoplasias hematológicas, especialmente las mieloproliferativas. El absceso esplénico es infrecuente pero debe considerarse cuando la fiebre es uno de los síntomas predominantes. La ruptura esplénica espontánea es aún más rara, pero se puede presentar en el contexto de un paciente con neoplasia hematológica o infecciones como VIH, citomegalovirus, malaria y endocarditis; el dolor en estos pacientes puede ser referido al hombro izquierdo.

Causas extra-abdominales: el dolor abdominal es un síntoma frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca. La hepatopatía congestiva puede manifestarse como dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal y sensación de plenitud gástrica que sumados a un perfil hepático alterado demuestran mayor gravedad de la falla cardíaca.

En los pacientes con neumonías basales o derrame pleural, la irritación diafragmática puede causar dolor abdominal, especialmente en los cuadrantes superiores. De forma adicional, en un paciente con síntomas respiratorios, hipoxemia y estados procoagulantes debe sospecharse embolia pulmonar porque en el 7% de los pacientes causa dolor abdominal ya sea por irritación diafragmática debido a un infarto pulmonar o por congestión hepática debido a una falla ventricular derecha. A continuación, mencionaremos distintas áreas anatómicas donde puede ocurrir el dolor abdominal y sus principales diagnósticos diferenciales:

a) Dolor abdominal en epigastrio: es importante resaltar que los estímulos provenientes de los órganos que derivan del intestino anterior (vías biliares, estómago, páncreas, duodeno) pueden causar dolor tanto en el cuadrante superior derecho como en el epigastrio.

Entre las causas extra-abdominales es importante diagnosticar oportunamente la enfermedad con mayor mortalidad en nuestro país: la enfermedad cardíaca isquémica. La presentación atípica de esta enfermedad es más frecuente en edad avanzada, en mujeres y pacientes diabéticos; los pacientes pueden presentarse al servicio de urgencias exclusivamente con síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómito. Para evitar retrasos en el diagnóstico, una evaluación cardíaca temprana con electrocardiograma y bio-marcadores (troponinas) deben realizarse en los pacientes con factores de riesgo para enfermedad coronaria.

b) Dolor abdominal inferior: el dolor abdominal en esta localización tiene etiologías múltiples. El espectro incluye

desde causas quirúrgicas como apendicitis y diverticulitis hasta las relacionadas con los sistemas gastrointestinal y genito-urinario.

La mayoría de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal además de diarrea, tendrán dolor abdominal subagudo de localización variable según el sitio de la inflamación intestinal. No es infrecuente la presentación de dolor abdominal agudo en el cuadrante inferior derecho por ileítis terminal. En la colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn hay una mayor prevalencia de síntomas generales como fatiga, pérdida de peso y fiebre de bajo grado. Las manifestaciones extraintestinales como artralgias, uveítis, pioderma gangrenoso y eritema nodoso pueden aumentar aún más el grado de sospecha.

Los pacientes con urolitiasis refieren un intenso dolor abdominal intermitente y localizado en fosa renal, flancos o hipogastrio según la localización del cálculo; la irradiación del dolor a región testicular o labios mayores aumentan el grado de sospecha. Es importante aclarar que la ausencia de hematuria no excluye el diagnóstico de urolitiasis porque puede estar ausente en el 10 a 30% de los casos.

La pielonefritis es una causa frecuente de dolor abdominal y generalmente se ubica en los flancos. A veces, el dolor puede presentarse en cuadrantes superiores donde el reto diagnóstico es mayor por la similitud que puede tener el cuadro clínico con patologías infecciosas en hígado y vía biliar. Adicionalmente hasta el 20% de los casos no presentan síntomas urinarios irritativos, por lo que el grado de sospecha debe ser alto en los pacientes con fiebre, vómito y síntomas generales, siendo el uroanálisis un método diagnóstico sencillo e indispensable.

- c) **Dolor abdominal difuso:** es precisamente en este apartado, donde el “pensar como internista” tiene un papel fundamental para aclarar el diagnóstico preciso del paciente y considerar el amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden presentarse.

Comenzando con las complicaciones vasculares, **la isquemia mesentérica** es una catástrofe abdominal, con una mortalidad del 30-90% que está relacionada directamente con el tiempo que se demora el diagnóstico desde el inicio de los síntomas. Los grupos poblacionales de mayor riesgo son los fumadores, usuarios de cocaína y los pacientes con fibrilación auricular y estados hipercoagulables. En estos pacientes una de las claves diagnósticas es el dolor fuera de proporción a los hallazgos físicos y los síntomas acompañantes como náusea, vómito, diarrea y hematoquezia.

La disección aórtica: se caracteriza por un dolor generalmente migratorio y es importante resaltar que la localización abdominal fue reportada en 21% de los pacientes con disección tipo A y en el 43% de los pacientes con disección tipo B. El aneurisma de aorta abdominal roto es un reto diagnóstico y se cree que la incidencia está subestimada debido a que muchos casos no se diagnostican por la precoz y alta mortalidad. Estas dos complicaciones vasculares hacen parte del diagnóstico diferencial del médico internista, especialmente en los pacientes de edad avanzada y en pacientes jóvenes con enfermedades subyacentes como *Marfan* o *Ehler-Danlos* tipo IV.

La cetoacidosis diabética cursa con dolor abdominal agudo en un 46% de los casos. Estudios prospectivos reportaron una correlación directa entre dolor abdominal y acidosis metabólica, concluyendo que los síntomas de dolor abdominal, náuseas y vómito estaban significativamente relacionados con los bajos niveles de bicarbonato y pH. La hidratación y terapia insulínica deben ser las primeras medidas en instaurarse pues la gran mayoría de pacientes resolverán su dolor con este tratamiento, evitándose un enfoque innecesario con imágenes o procedimientos quirúrgicos. Otras causas de dolor abdominal a considerar en pacientes con crisis hiperglucémica son el íleo de causa metabólica, la pancreatitis aguda y la gastroparesia diabética.

Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal son comunes en **insuficiencia adrenal** y se relacionan con la gravedad del trastorno. El dolor abdominal se puede dar tanto en la insuficiencia adrenal crónica como en la crisis adrenal aguda. En este último escenario existen casos reportados de abdomen agudo.

El dolor abdominal tiene otros contextos en este tipo de pacientes. Por ejemplo, puede presentarse con **necrosis adrenal bilateral** causada por hemorragia, embolia o sepsis. Esta patología, a su vez, se presenta en el contexto de terapia anticoagulante, coagulopatía subyacente o infecciones como meningococo (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: hipotensión, fiebre, anemia y en el 86% de los casos el dolor abdominal difuso, en flancos o en región lumbar. En el 22% de los pacientes se encuentran signos francos de irritación peritoneal.

Los pacientes con anemia de células falciformes pueden presentar dolor abdominal intenso causado por **infartos esplénicos**; esta situación es más frecuente en pacientes con enfermedad de la hemoglobina C y SC-talasemia. El secuestro esplénico o hepático hace parte del espectro de complicaciones abdominales de la enfermedad y también lo son las crisis vaso-oclusivas en el mesenterio que dan lugar a microinfartos con dolor abdominal agudo e intenso semejando una isquemia intestinal. La anemia falciforme dentro de las anemias hemolíticas congénitas es la que presenta una tasa más elevada de formación de cálculos biliares y no es infrecuente motivos de ingreso relacionados con colecistitis aguda. Solamente después de descartar estas complicaciones con un abordaje diagnóstico preciso se puede considerar que el dolor abdominal es causado exclusivamente por una crisis dolorosa de la enfermedad.

En este apartado debemos recordar que ante la presencia de un dolor abdominal tipo ardor o quemazón localizada a

lo largo de un dermatoma se debe plantear la posibilidad de estar ante una fase pre-eruptiva de un herpes zoster.

La **porfiria intermitente** aguda tiene como síntoma más común el dolor abdominal, estando presente en el 85 a 95% de los casos. Es un dolor usualmente grave y pobremente localizado, a veces relatado como tipo cólico difuso. Es común que se acompañe de constipación, náuseas, vómito y signos de íleo como distensión abdominal y peristaltismo disminuido. El dolor es de origen neuropático y por esta razón los hallazgos inflamatorios como signos de irritación peritoneal, fiebre y leucocitosis son usualmente mínimos o están ausentes durante el ataque agudo. Síntomas acompañantes como la neuropatía periférica y las manifestaciones neuropsiquiátricas aumentan el grado de sospecha de la enfermedad.

Existen otras enfermedades raras que entre sus manifestaciones sistémicas tiene al dolor abdominal como uno de los síntomas predominantes:

- El dolor abdominal de la **poliarteritis nodosa** puede ser explicado por arteritis mesentérica y las demás complicaciones vasculares relacionadas con la enfermedad.
- La **intoxicación por plomo** (cólico saturnino) que se acompaña en grados variables con anemia microcítica, neuropatía periférica y alteraciones en sistema nervioso central desde irritabilidad hasta encefalopatía.
- **Púrpura de Henoch-Schönlein**: causa síntomas gastrointestinales en el 50 a 75% de los pacientes, siendo la manifestación más común el dolor abdominal tipo cólico causado por isquemia intestinal y que puede aparecer antes o después de la púrpura palpable.
- **Angioedema hereditario**: enfermedad rara de transmisión autosómica dominante, causada por la deficiencia o producción disminuida en la actividad del inhibidor de C1 esterasa. Sin este inhibidor, la cascada del complemento

se activa y tiene a lugar un exceso de bradiquininas que causan vasodilatación y edema particularmente en la piel, vías aéreas superiores y sistema gastrointestinal. El dolor abdominal inicialmente se manifiesta como una molestia leve y al progresar el edema hay distensión abdominal ocasionando complicaciones como ascitis y obstrucción intestinal.

Evaluación del dolor abdominal en grupos poblacionales

En ciertos grupos de pacientes existe un reto diagnóstico adicional por la mayor incidencia de enfermedades inusuales y porque las manifestaciones pueden ser atípicas causando retrasos diagnósticos y consecuencias graves para el paciente.

a) El paciente anciano: el dolor abdominal en este grupo de pacientes es un desafío y se considera que es la cuarta causa de consulta en urgencias en este grupo poblacional. La inmuno-senescencia hace que se presenten manifestaciones clínicas menos floridas: en ciertas ocasiones, los pacientes no tendrán fiebre, taquicardia ni leucocitosis; la atrofia abdominal provoca que el signo de rebote y la defensa abdominal puedan estar ausentes y por último, cambios fisiológicos del nervio periférico provocan que el umbral del dolor sea más alto. Todo esto, finalmente conlleva a la autopercepción tardía de los síntomas y a una búsqueda de los servicios médicos en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual *per-se* acarrea peor pronóstico.

La apendicitis del anciano es un diagnóstico difícil y está descrito que solo el 17% presentan los signos clínicos clásicos. Es de suma importancia revisar la histología del espécimen quirúrgico obtenido en la cirugía porque la etiopatogenia cambia en este grupo poblacional y en un gran número de casos existen tumores primarios del apéndice.

La retención urinaria causa dolor abdominal en hipogastrio, siendo más frecuente en edad avanzada por la alta prevalencia de patología prostática y el uso de medicamentos con acción anticolinérgica. Un examen físico completo puede revelar la sensación de masa abdominal inferior pero en ciertas ocasiones el examen físico no revela un claro globo vesical y es necesario el paso de una sonda vesical especialmente en el contexto de un paciente anúrico.

Para finalizar, una entidad que no podemos olvidar, especialmente en el anciano con signos y síntomas de obstrucción intestinal sin causa mecánica evidente, es la pseudo-obstrucción aguda colónica o síndrome de Ogilvie.

b) Paciente con cirrosis hepática: entre las causas de dolor abdominal en un paciente cirrótico es importante mencionar la ascitis grado III y el hepatocarcinoma. Esta última patología causa dolor localizado en abdomen superior y a veces puede ser más generalizado debido al sangrado intraperitoneal que puede ocasionar el tumor.

La peritonitis bacteriana espontánea debe sospecharse en pacientes con ascitis clínica que desarrollan dolor abdominal, fiebre, respuesta inflamatoria sistémica o encefalopatía. De igual forma, debe quedar claro que hasta el 10% de los pacientes con esta complicación están asintomáticos y el 30% no tienen fiebre, lo cual hace imprescindible la paracentesis diagnóstica en los pacientes cirróticos que ingresan al servicio de urgencias con ascitis, independientemente de las manifestaciones clínicas de infección.

La trombosis de la vena porta se puede diagnosticar de forma incidental, pero hasta en el 18% de los casos, el dolor abdominal es el síntoma cardinal.

Por último, es importante mencionar que la incidencia de aneurisma de la arteria esplénica en hipertensión portal varía de 2.9 a 50% (este último valor por hallazgos en

autopsias de aneurismas pequeños). El índice de ruptura es de solo 2 a 10% y aunque es una rara complicación es importante tenerla presente ante un paciente con cirrosis, dolor abdominal agudo e inestabilidad hemodinámica.

c) Paciente inmuno comprometido: la aproximación en este grupo de pacientes es un verdadero reto en el servicio de urgencias. En primera instancia, las opciones diagnósticas se amplían por las diferentes infecciones oportunistas que pueden causar complicaciones intra-abdominales. En segundo lugar, el diagnóstico de peritonitis en pacientes inmunosuprimidos generalmente es retrasado por los síntomas tardíos y por la ausencia de hallazgos definitivos al examen físico. Esto se explica por la incapacidad que tienen estos pacientes de desarrollar una respuesta inmune adecuada ante el estímulo inflamatorio.

En los pacientes inmunosuprimidos el citomegalovirus es una infección comúnmente localizada en tracto gastrointestinal, siendo el colon el sitio más comprometido (ocupa el segundo lugar de afección luego de la retinitis). La mayoría de los casos de infección por citomegalovirus en VIH ocurren en el contexto de inmunosupresión avanzada con recuentos de CD4 menores de 50. Un dato importante es que esta infección se reporta como la responsable de la mayoría de las laparotomías de emergencia en SIDA.

La mayoría de los pacientes inmunosuprimidos con tuberculosis tiene una afección predominantemente extrapulmonar. El dolor abdominal es una manifestación bastante común y puede ocurrir por la estenosis de la luz intestinal, por inflamación mesentérica y por compromiso peritoneal. En la tuberculosis intestinal la región ileocecal está comprometida en el 75% de los casos y se presentan con sensación de masa o dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

En el contexto de infección por VIH es frecuente que el dolor abdominal también sea debido a compromiso por colitis amebiana, hepatitis C como co-infección e infec-

ciones gastrointestinales por Salmonella y Campylobacter. La colecistitis acalculosa en este grupo de pacientes es más prevalente que en pacientes inmunocompetentes y muchas veces es causada por infecciones por listeria, citomegalovirus, *cryptosporidium* y microsporidios.

La pancreatitis también es una complicación claramente descrita en pacientes con VIH y terapia antiretroviral. Ha sido predominantemente asociada con el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa como la didanosina o estavudina, pero en raras ocasiones también se ha reportado con el uso de inhibidores de proteasa por la relación con hipertrigliceridemia.

Finalmente, es importante resaltar que además de la tuberculosis, otras enfermedades como el linfoma y el sarcoma de Kaposi dan compromiso abdominal y estas tres complicaciones pueden presentarse en pacientes con cifras relativamente conservadas de linfocitos CD4 (mayores de 200), este dato tiene una gran importancia a la hora de considerar diagnósticos diferenciales en este tipo de pacientes.

Con relación a la inmunosupresión por trasplante de órgano sólido, el dolor abdominal es el síntoma de presentación más frecuente en el servicio de urgencias luego de la fiebre. En forma generalizada, se puede decir que durante el primer mes de la cirugía, la sospecha debe ser alta para infecciones nosocomiales y el dolor abdominal puede ser debido a complicaciones como celulitis incisional, abscesos intra-abdominales, infecciones micóticas, gastroenteritis por *clostridium difficile* e infecciones del tracto urinario y neumonía. Entre 1 a 6 meses después del procedimiento quirúrgico, el paciente se encuentra en el tiempo de mayor inmunosupresión y el riesgo es alto para infecciones oportunistas como las mencionadas en párrafos anteriores. Luego de seis meses existe una variabilidad en la respuesta inmune dependiendo del tipo de inmunosupresión que ha sido necesaria para disminuir la reacción del organismo frente al órgano trasplantado.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia también presentan un amplio espectro de infecciones y complicaciones abdominales, algunas de las cuales ya han sido mencionadas. En este apartado queremos resaltar que la enterocolitis neutropénica o tiflitis es reconocida como la patología intestinal más común en pacientes que luego de recibir quimioterapia se presentan con la triada de neutropenia, fiebre y dolor abdominal. Las tasas de mortalidad son altas por complicaciones como perforación colónica y sepsis.

- d) Mujer en edad fértil:** el dolor abdominal inferior en una mujer en edad reproductiva es uno de los escenarios de mayor reto diagnóstico por la alta incidencia de complicaciones ginecológicas en este grupo poblacional. La primera aproximación incluye la solicitud sistemática de una prueba de embarazo al momento de ingreso a urgencias. El examen físico completo debe incluir la realización de un tacto vaginal: omitir este paso puede causar retrasos en el diagnóstico con desenlaces desfavorables en la paciente.

En este grupo, cabe mencionar la perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) que ocurre en aproximadamente el 10% de las mujeres con enfermedad pélvica inflamatoria y es caracterizada por dolor en cuadrante superior dere-

cho muchas veces con componente pleurítico y algunas veces irradiado al hombro derecho. Las transaminasas generalmente son normales o pueden estar levemente elevadas lo cual puede desorientar al clínico.

Conclusión:

El dolor abdominal es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias y solo un abordaje integral puede facilitar un diagnóstico temprano para evitar complicaciones desfavorables en los pacientes. En este contexto, la rama de la medicina interna tiene un papel fundamental para el abordaje de las múltiples enfermedades sistémicas que causan dolor abdominal, los dolores referidos desde sitios extra-abdominales y los grupos poblacionales que surgen como un desafío por los síntomas atípicos y patologías inusuales relacionadas. No siempre tendremos una causa clara en el primer acercamiento al paciente; sin embargo, con el suficiente interés, la compasión por los síntomas del paciente y la vocación que nos debe caracterizar, se podrán recordar síndromes, signos clínicos, porcentajes y otros datos importantes que fueron mencionados en este capítulo y que esperamos den las suficientes herramientas para cumplir la misión de ayudar a nuestros pacientes con la satisfacción del deber cumplido.

Referencias

- Natesan S, Lee J, Volkamer H, Thoureen T. Evidence-Based Medicine Approach to Abdominal. *Emerg Med Clin North Am* 34, 2016 - 165-190.
- Palmer J, Pontius E. Abdominal Pain Mimics. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 May;34(2):409-23.
- Magidson PD, Martinez JP. Abdominal Pain in the Geriatric Patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Aug;34(3):559-74
- McKean J, Ronan-Bentle S. Abdominal Pain in the Immunocompromised Patient-Human Immunodeficiency Virus, Transplant, Cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 May;34(2):377-86.

- Carlberg DJ, Lee SD, Dubin JS. Lower Abdominal Pain. Emerg Med Clin North Am. 2016 May;34(2):229-49
- Avegno J, Carlisle M. Evaluating the Patient with Right Upper Quadrant Abdominal Pain. Emerg Med Clin North Am. 2016 May;34(2):211-28
- Ayoubieh H1, Alkhalili E. Another complication of cirrhosis. Cleve Clin J Med. 2017 Sep;84(9):701-706.
- McNamara R, Dean AJ. Approach to acute abdominal pain. Emerg Med Clin North Am. 2011 May;29(2):159-73, vii
- Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. Am Fam Physician 2006; 74:1537.
- Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. Emerg Med Clin North Am 2003; 21:61.
- Kendall JL, Moreira ME. Evaluation of the adult with abdominal pain in the emergency department. UpToDate, Nov 06, 2017.
- Ron Walls, et al. Abdominal Pain. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, Ninth Edition. 18th May 2017
- Rozman BC, Cardellach LF. Abdomen agudo. Farreras Rozman. Medicina Interna, Decimotava edición. Copyright © 2016 Elsevier España, S.L.U.
- Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises.
- J Crit Care 2002;17(1):63-7.

Enfoque del paciente con tirotoxicosis en el servicio de urgencias

Andrés Zapata Cárdenas

Internista y Director de la Unidad Funcional de Enfermedades Crónicas del Adulto, Oncología y Neurociencias – Hospital Universitario San Vicente Fundación.
Magíster en Educación Superior en Salud – Universidad de Antioquia.
Profesor del Departamento de Medicina Interna – Universidad de Antioquia.

Introducción

La glándula tiroides es una glándula muy vascularizada, sin conductos, cuya función principal es sintetizar y liberar a la circulación las hormonas tiroideas tetrayodotironina (T4) y triyotironina (T3). La T4 es una prohormona presente en mayores concentraciones que la T3, mientras que la T3 es la hormona biológicamente activa. Las hormonas tiroideas desempeñan una función importante en la homeostasis de la energía corporal a través de la estimulación del metabolismo y de las actividades celulares. Gracias a la amplia distribución del receptor de la hormona tiroidea a nivel tisular, las manifestaciones clínicas del exceso o defecto de dichas hormonas son muy variadas, pudiendo ir desde casos asintomáticos, hasta la tormenta tiroidea o el coma mixedematoso, respectivamente.

En términos prácticos, es importante aclarar que cuando hablamos de “tirotoxicosis” nos referimos al síndrome clínico de hipermetabolismo e hiperactividad que resulta de un aumento de las concentraciones plasmáticas de las hormonas T4, T3 o de ambas. Es decir que la tirotoxicosis hace referencia a las manifestaciones clínicas y bioquímicas que ocurren ante la exposición de los tejidos a un exceso de hormona tiroidea, independiente de su origen. Por su parte, el término “hipertiroidismo” hace referencia al incremento de la síntesis y secreción de hormonas por la glándula tiroides. En consecuencia,

“tirotoxicosis” no es sinónimo de “hipertiroidismo”, pues aunque muchos pacientes con tirotoxicosis tienen hipertiroidismo, otros no.

La tirotoxicosis tiene una prevalencia estimada para los Estados Unidos del 1.2% (0.5% sintomáticos y 0.7% subclínicos), se puede presentar a cualquier edad, siendo más frecuente en las mujeres entre los 20 y 50 años. La incidencia aumenta con la edad y puede ser más frecuente en la población blanca y con deficiencia de yodo. Las principales causas de tirotoxicosis son: la Enfermedad de Graves (60-80%), el Bocio multinodular (20%), las Tiroiditis (10%) y el Adenoma tóxico (5%). En Colombia no se conoce información al respecto.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de tirotoxicosis son independientes de su causa. Sin embargo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tamaño, la forma, la textura y la sensibilidad de la glándula tiroides o la presencia de manifestaciones extratiroideas de la Enfermedad de Graves, son algunas características que podrían sugerir la causa de la enfermedad en algunos pacientes.

Comprendiendo que el problema de base en las personas con tirotoxicosis es el incremento de la actividad de los proce-

Los signos fisiológicos, algunos factores como la edad y la presencia de comorbilidades, determinan la expresividad de las manifestaciones clínicas. Los pacientes ancianos tienen menos signos y síntomas de activación simpática que los pacientes jóvenes, pero pueden presentar mayores signos y síntomas de disfunción cardiovascular. Adicionalmente, es importante tener presente que no existe una completa correlación entre la magnitud de las alteraciones bioquímicas con las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis, aunque con frecuencia los pacientes con niveles más elevados de hormonas tiroideas tienen síntomas más marcados.

Los síntomas de la tirotoxicosis consisten en: nerviosismo, labilidad emocional, insomnio, cefalea, temblor, hiperdefecación, diaforesis, intolerancia al calor, pérdida de peso e hiperfagia, debilidad muscular proximal, oligomenorrea, amenorrea, disnea, palpitations, fatiga muscular y disminución de la tolerancia al ejercicio. Por su parte, los signos más frecuentes de tirotoxicosis son: ansiedad, piel cálida y húmeda, temblor distal, temblor de la lengua, eritema palmar, uñas de Plummer, adelgazamiento y caída difusa del pelo, hiperreflexia osteotendinosa, taquicardia sinusal, arritmias auriculares, soplo sistólico tiroideo, cardiomegalia y otros signos de falla cardíaca.

Las tirotoxicosis son una causa conocida de arritmias auriculares, particularmente fibrilación auricular. Por una parte, la aparición de tirotoxicosis de novo se relaciona con un incremento del riesgo del 10% al 25% de aparición de fibrilación auricular o flutter atrial en los siguientes 30 días. Mientras que los pacientes con diagnóstico reciente de fibrilación auricular muestran un aumento importante de la incidencia de hipertiroidismo durante el seguimiento.

Tormenta tiroidea

La tormenta tiroidea es una forma extrema de tirotoxicosis que se constituye en una emergencia endocrinológica, en la cual, sin un diagnóstico y tratamiento oportunos el desenlace es usualmente fatal, y aún con el tratamiento adecuado la

mortalidad puede estar entre el 25% y 50%. Los pacientes con frecuencia tienen una historia de tirotoxicosis, aunque podría ser la forma de presentación clínica inicial hasta en el 10% de los pacientes que se presentan a los servicios de urgencias con tirotoxicosis. El factor desencadenante más común es la presencia de una infección concomitante. Los criterios clínicos específicos para identificar si un paciente tiene una tormenta tiroidea fueron descritos por *Burch y Wartofsky* e incluyen la hiperpirexia, taquicardia, fibrilación auricular, falla cardíaca congestiva, disfunción gastrointestinal, alteración del sistema nervioso central, entre otros. Estos criterios resultan de gran utilidad debido que no implican la necesidad de realizar pruebas de laboratorio para llegar al diagnóstico y se podrían aplicar en cualquier nivel de atención, (**ver tabla 1**).

La exagerada liberación de hormonas tiroideas durante una tormenta tiroidea determina un reto fisiológico para la economía corporal debido a la movilización de grandes reservas de energía y a la superación de los umbrales fisiológicos de temperatura, pH, del balance hidroelectrolítico y de las variables hemodinámicas. En algunos casos, esta condición puede llevar a una hipotensión y al colapso cardiovascular. El choque cardiogénico es infrecuente (0.5% al 1%) pero ocurre más comúnmente en los hombres con una alteración cardíaca estructural pre-existente y con historia de enfermedad aterosclerótica.

CRITERIO	PUNTOS
Disfunción termorregulatoria	
Temperatura °C	
36,8 – 37,3	5
37,4 – 37,8	10
37,9 – 38,4	15

Retos clínicos en urgencias

Enfoque del paciente con tirotoxicosis en el servicio de urgencias

CRITERIO	PUNTOS
Disfunción termorregulatoria	
Temperatura °C	
38,5 – 38,9	20
39,0 – 39,5	25
> 39,6	30

CRITERIO	PUNTOS
Cardiovascular	
Taquicardia	
99 - 109	5
110 - 119	10
120 - 129	15
130 - 139	20
>=140	25

CRITERIO	PUNTOS
Fibrilación auricular	
Ausente	0
Presente	10

CRITERIO	PUNTOS
Falla cardíaca Congestiva	
Ausente	0
Leve	5
Moderada	10
Grave	20

CRITERIO	PUNTOS
Disfunción gastrointestinal-hepática	
Ausente	0
Moderada (diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito)	10
Grave (ictericia)	20

CRITERIO	PUNTOS
Alteración del Sistema Nervioso Central	
Manifestación	
Ausente	0
Leve (agitación)	10
Moderada (delirium, psicosis, letargia extrema)	20
Grave (convulsiones, coma)	30

CRITERIO	PUNTOS
Historia precipitante	
Estatus	
Positiva	0
Negativa	10

TOTALIDAD SCORE	
Estatus	
>45	Tormenta tiroidea
25 - 44	Inminente tormenta tiroidea
<25	Improbable tormenta tiroidea

TABLA NO. 1. Criterios de Burch – Wartofsky para definición de tormenta tiroidea. *Adaptado de: Braverman LE, et al. 2013. the thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.*

Parálisis Periódica Hipokalémica Tirotóxica (ppht)

Otra forma de presentación clínica de algunos pacientes con tirotoxicosis es la PPHT, una forma metabólica de parálisis muscular flácida aguda, secundaria a la entrada intracelular masiva de potasio desde el espacio extracelular por un aumento de la actividad de la bomba **3Na/2K-ATPasa**, la cual es sensible al estímulo de las hormonas tiroideas. En la PPHT el potasio corporal total es normal, a diferencia de otras parálisis hipokalémicas no periódicas que son debidas a un déficit de potasio corporal total. A pesar de una mayor incidencia de las tirotoxicosis en las mujeres, la PPHT es más frecuente en los hombres jóvenes.

Usualmente los pacientes manifiestan el inicio agudo de debilidad muscular de las extremidades inferiores o del tronco, siendo ascendente, simétrica y proximal. El factor precipitante más común es el consumo de una carga de carbohidratos que produce liberación de insulina, así como, los estados de estrés que aumenten la adrenalina, ya que ambas hormonas son estimulantes de la bomba **3Na/2K-ATPasa**. Los episodios de parálisis suelen ser variables en intensidad y duración, con intervalos de semanas a meses, aunque en algunos casos se pueden presentar varios episodios por semana. Los reflejos

tendinosos profundos pueden estar disminuidos o ausentes, mientras el compromiso de los músculos respiratorios es raro, pero podría ser fatal.

El tratamiento definitivo de la PPHT es el manejo de la enfermedad de base que produce la tirotoxicosis. Sin embargo, el objetivo del tratamiento en urgencias es llevar el potasio a un rango de seguridad, aunque no a la normalidad, dado que una vez hay mejoría de la parálisis se presenta una liberación de potasio desde las células que podría producir una hiperkalemia de rebote. Para el tratamiento se administra una perfusión de potasio a 10mEq/h hasta que aparezcan señales de movimiento, excepto si hay manifestaciones de compromiso cardiopulmonar, en cuyo caso se indican dosis hasta 40 mEq/h.

Enfoque diagnóstico

Un abordaje práctico de los pacientes con tirotoxicosis consiste en hacer uso del modelo fisiopatológico tratando de identificar la etiología del aumento de las hormonas tiroideas y de sus manifestaciones clínicas. De esta forma, las tirotoxicosis se clasifican como hipertiroideas o relacionadas con un aumento en la captación de yodo radiactivo, y no hipertiroideas o relacionadas con una baja captación de yodo radiactivo, ver (*tabla 2*).

La aproximación bioquímica mediante la medición de TSH y T4 libre siempre deberá ir primero antes de la solicitud de otras ayudas diagnósticas, y será suficiente en la mayoría de los casos. El 95% de los pacientes tienen un incremento de la T4 libre, pero una pequeña proporción de los pacientes (5%) podría tener una T4 libre normal, con un incremento en la T3 conocido como T3 toxicosis. Así, si la sospecha clínica de hipertiroidismo es alta y la T4 libre es normal,

deberá realizarse la medición de T3 total. La mayoría de los casos de hipertiroidismo tendrán suprimida la TSH por la retroacción negativa. Sin embargo, en los casos de hipertiroidismo central la TSH puede ser normal o elevada con una T4 libre elevada. En el hipertiroidismo subclínico se presenta una disminución de la TSH con niveles normales de T4 libre, usualmente relacionado con procesos sistémicos concomitantes que suprimen la TSH, (*ver Figura 1*).

TIROTOXICOSIS ASOCIADA CON HIPERTIROIDISMO

Tipo	Etiología
	Estimuladores de tiroides circulantes
Enfermedad de Graves Hipersecreción inapropiada de TSH	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo contra el receptor de TSH • Tumor pituitario secretor de TSH • Resistencia pituitaria a la hormona tiroidea
Tumor trofoblástico Coriocarcinoma Hiperémesis gravídica	<ul style="list-style-type: none"> • HCG circulante
Hipertiroidismo gestacional familiar	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación del receptor de TSH hipersensible a HCG
	Función autónoma de la tiroides
Adenoma solitario hiperfuncionante Bocio multinodular	<ul style="list-style-type: none"> • Función autónoma. Algunos debido a la activación constitutiva del receptor de TSH
Hipertiroidismo dominante autosómico no autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> • Activación constitutiva del receptor de TSH

TIROTOXICOSIS NO HIPERTIROIDEAS

Tipo	Etiología
	Inflamación
Tiroiditis silente esporádica y postparto Tiroiditis silenciosa por litio, interferón α y amiodarona (tipo 2) Tiroiditis subaguda dolorosa (granulomatosa o de Quervain) Tiroiditis infecciosa aguda (bacteriana, fúngica, etc) Altas dosis de radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de la hormona almacenada
	Miscelánea
Manipulación quirúrgica Infarto de un adenoma tiroideo	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de la hormona almacenada
Exceso de hormona tiroidea exógena	<ul style="list-style-type: none"> • Hormona tiroidea exógena
Cáncer tiroideo metastásico	<ul style="list-style-type: none"> • Focos de tejido tiroideo maligno funcionante
Hipertiroidismo inducido por yodo	<ul style="list-style-type: none"> • Exceso de yodo y bocio
Ovario poliquístico	<ul style="list-style-type: none"> • Teratoma ovárico

TABLA NO. 2. Clasificación y causas de tirotoxicosis **Adaptado de:** Braverman LE, et al. 2013. *the thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.*

La realización de estudios adicionales como la determinación de anticuerpos, niveles de tiroglobulina sérica o los estudios de imágenes, pueden ser necesarios en casos difíciles para confirmar el diagnóstico, pero usualmente no son prácticos en el servicio de urgencias. Los pacientes que no cumplen con el cuadro clínico de la Enfermedad de Graves deberían tener un estudio de captación de yodo radiactivo a través de una gammagrafía de tiroides. En los escenarios de bajos recursos,

donde no se tenga disponibilidad de estudios de imagen, podría usarse la relación T3 a T4. Así, cuando la glándula es hiperactiva como en los casos de Enfermedad de Graves y en el bocio nodular tóxico se produce más T3 que T4 y la relación (ng/ug) deberá ser mayor a 20. En los casos de tiroiditis dolorosa y subaguda, dado que no hay un incremento en la producción de hormona tiroidea, la relación será menor a 20. Es importante recordar que el uso de medios de contraste yodados para la realización de otros

estudios debería ser evitado en los pacientes con tirotoxicosis, dado que la mayor disponibilidad de yodo daría lugar a un incremento en los niveles séricos de hormonas tiroideas.

La gammagrafía tiroidea resulta útil para el estudio de la posible causa de la tirotoxicosis permitiendo diferenciar entre

el bocio difuso, el bocio multinodular o el nódulo tóxico. Se puede realizar con tecnecio 99, yodo 123 o yodo 131, siendo el último el más frecuente en nuestro medio. La ventaja de usar el yodo 131 es que es más específico, dado que la glándula realiza el proceso de organificación del elemento en su metabolismo normal.

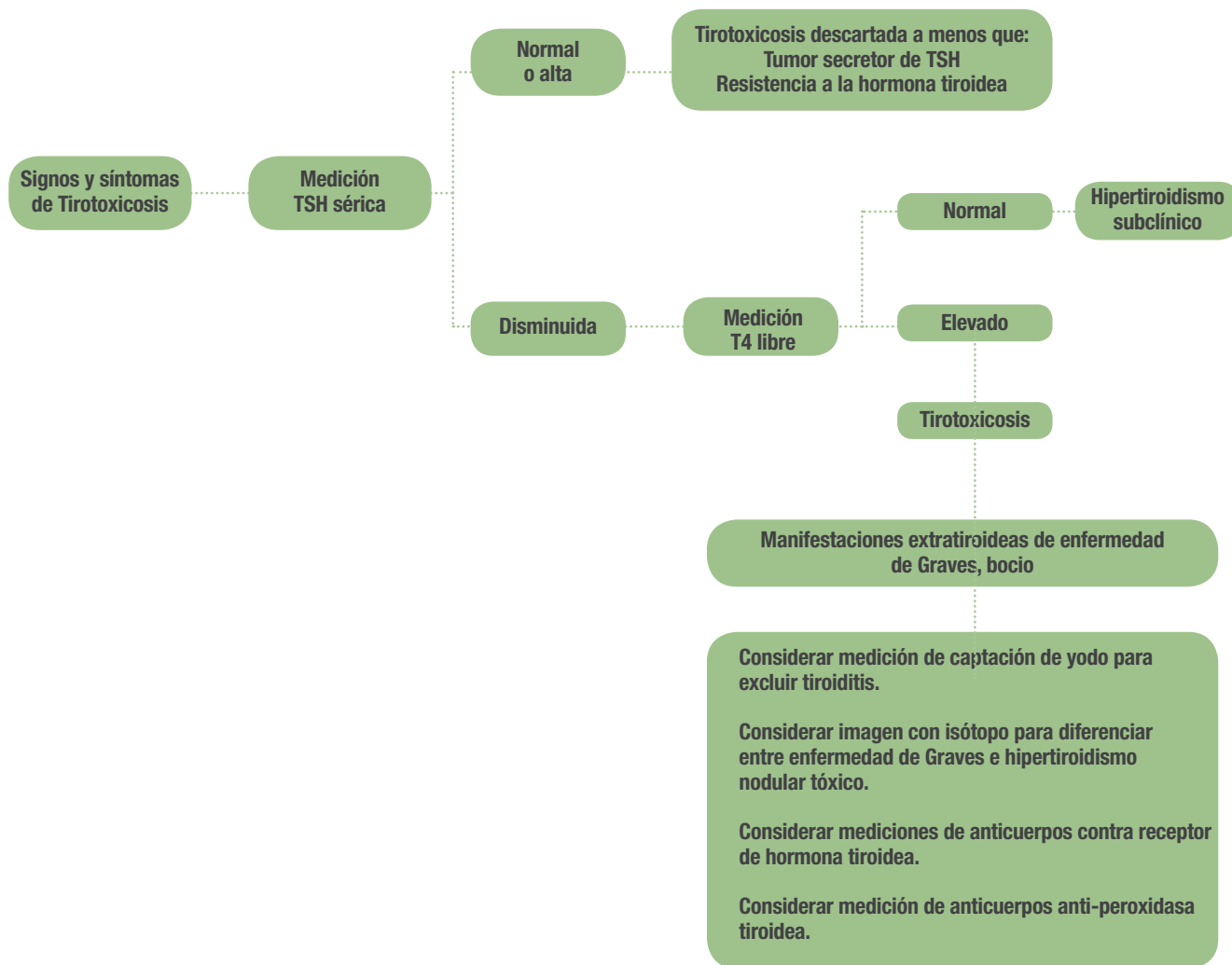


FIGURA 1. Algoritmo para el diagnóstico de tirotoxicosis: (TSH) hormona estimulante de la tiroides. *Adaptado de: Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. Lancet. 2012;379:1155–66.*

Enfoque terapéutico

Independiente de las múltiples vías con que se puede lograr el control de las tirotoxicosis, la elección de la opción terapéutica correcta dentro de los medicamentos disponibles, siempre debería hacerse teniendo en consideración las particularidades de cada paciente y permitiendo que estén involucrados en el proceso de la toma de decisiones; siendo él o ella informados oportuna y adecuadamente sobre las opciones terapéuticas. El tratamiento médico específico debería ser considerado en los pacientes con características clínicas que permitan predecir en alguna medida el éxito del tratamiento. Algunos estudios han intentado evaluar predictores clínicos y bioquímicos, sin lograrse aún resultados concluyentes. Pero en general, los hombres jóvenes, con grandes bocios, enfermedad severa, T3 toxicosis y altos niveles de anticuerpos anti-tiroideos, se asocian a mayores tasas de recaída luego de un ciclo de tratamiento anti-tiroideo.

La corrección de las manifestaciones clínicas de las tirotoxicosis se puede lograr mediante la inhibición de la síntesis y liberación de las hormonas o mediante la eliminación del tejido tiroideo funcionante a través de cirugía, yodo radiativo o ambos. Adicionalmente, el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas puede ser modificado con varios medicamentos que permiten disminuir su acción.

En general, para mejorar las manifestaciones sistémicas, especialmente las relacionadas con el sistema cardiovascular, la hiperactividad refleja o la hipersensibilidad del sistema nervioso simpático, se utilizan betabloqueadores que sean preferiblemente no cardioselectivos, dado que tienen una mayor acción antagonista contra los receptores beta-adrenérgicos de diferentes tejidos. Los efectos de los betabloqueadores son mucho más rápidos que los de las tionamidas, por lo que son importantes en el manejo temprano de las tirotoxicosis. Sin embargo, éstos medicamentos no tienen efecto sobre la síntesis o secreción hormonal y no deberían ser usados como monoterapia. La primera elección es el propranolol en dosis entre 40 y 240 mg vía oral en dos dosis al día. El propranolol es capaz de inhibir en algún grado la conversión periférica de T4 en T3. En caso de haber

contraindicaciones al uso de betabloqueadores, podrían usarse los calcioantagonistas.

Las tionamidas (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo) conocidas como medicamentos anti-tiroideos, actúan principalmente inhibiendo la peroxidasa tiroidea y así los procesos de organificación del yodo y el acoplamiento de la yodotirosina a las moléculas de tiroglobulina, disminuyendo la síntesis de las hormonas tiroideas. El propiltiouracilo tiene el efecto adicional de inhibir en algún grado la conversión periférica de T4 en T3. Las más usadas son el metimazol y el propiltiouracilo, ambas son efectivas para el control de las tirotoxicosis, pero el propiltiouracilo es 10 veces más potente. El metimazol tiene una vida media larga, por lo que puede usarse en dosis de 10 a 30 mg al día. El propiltiouracilo se usa en dosis de 100 mg cada 8 horas o 150 mg cada 12 horas. Cuando se requiere en dosis mayores de 300 mg/día en casos graves, debe administrarse al menos cada 8 horas. En los casos de tormenta tiroidea se usa en dosis de 200 a 400 mg cada 4 horas. Los pacientes deberían ser informados acerca del riesgo de neutropenia, agranulocitosis, aplasia medular, hepatotoxicidad, reacciones alérgicas mayores y vasculitis secundarias, que aunque se presentan en menos del 1% de los casos, sus efectos no son despreciables.

El yoduro de potasio (yodo inorgánico) o solución de lugol, previene la liberación de hormonas tiroideas al bloquear los procesos de oxidación y de organificación de yoduros en la glándula (efecto *Wolff-Chaikoff*). Sin embargo, su efecto no es sostenido y se produce un fenómeno de escape después de varias semanas. En los casos de tormenta tiroidea, se debe tener en cuenta que las tionamidas no inhiben la liberación de las hormonas ya sintetizadas, en consecuencia, se debe usar yodo inorgánico al menos una hora luego del bloqueo de la síntesis hormonal con los fármacos anti-tiroideos. La dosis recomendada es de 0.2 a 2 g/día por vía oral, lo que equivale a 5-10 gotas de lugol cada 6 horas, con una duración del tratamiento entre 8 a 10 días.

Los glucocorticoides, cuando se utilizan en dosis altas, pueden inhibir la conversión periférica de T4 a T3 y en los casos de enfermedad de Graves pueden disminuir la secreción de T4 por la

glándula tiroidea. Adicionalmente, debido que los pacientes con tormenta tiroidea tienen una insuficiencia adrenal relativa, se recomienda el uso de hidrocortisona en dosis de 150 a 300 mg en bolo venoso (o sus dosis equivalentes de prednisolona, dexametasona y betametasona), seguido de una perfusión de 50 a 100 mg cada 6 a 8 horas, para luego hacer un descenso gradual hasta suspenderlos en una semana.

El carbonato de litio, inhibe la síntesis de las hormonas tiroideas y también la liberación de las hormonas almacenadas. Puede usarse como una medida farmacológica adicional a las otras terapias. En casos de tormenta tiroidea se usa en dosis de 300 mg vo cada 6 horas, ajustando la dosis para buscar niveles séricos de litio entre 0.8 y 1.2 mEq/L.

Teniendo en cuenta que las hormonas tiroideas son metabolizadas a nivel hepático, se excretan en la bilis y se reabsorben a la circulación. Durante los episodios de tirotoxicosis el metabolismo a través de la vía enterohepática se incrementa junto con la excreción fecal de hormonas tiroideas. La colestiramina, una resina de intercambio iónico, se une a la T4 en el intestino y de esa forma incrementa su excreción fecal. Se usa como terapia adjunta a las tionamidas en los casos de tirotoxicosis severas; la dosis usual es de 5 a 15 g al día vía oral.

Finalmente, en los casos más severos de tirotoxicosis, de tormenta tiroidea o cuando se presenta una falla terapéutica a las 12 a 24 horas de iniciado el tratamiento médico, con concentraciones muy altas de T4 y T3, se podría considerar el uso de la plasmátesis y en última instancia realizar una tiroidectomía como medida de emergencia.

Referencias

- Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012;379:1155–66.
- Patel K, McCoy J, Davis P. Recognizing thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2018; 31: 31-34.
- Devereaux D, Tewelde S. Hyoerthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin N Am*. 2014; 32: 277–292.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2016; 26: 1343-1421.
- Marino M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. An update on the medical treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37:1041–1048.
- OE Okosieme & JH Lazarus. Current trends in antithyroid drug treatment of Graves' disease, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016; 17(15):2005-17.
- Uchida T, Goto H, Kasai T, et al. Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience. *Endocrine* 2014; 47:506-11.
- Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:723-33.

- Tsai WC, Pei D, Wang TF, et al. The effect of combination therapy with propylthiouracil and cholestyramine in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:521-4.
- Orrego Monsalve CA. *Endocrinología*. Medellín, Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 2009.
- Braverman LE, Cooper DS, Werner SC, Ingbar SH, editores. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013. 891 p.
- Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *Jama* 2015;314:2544-54.
- Mejía Osuna P, Udovcic M, Sharma M. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun; 13(2): 60–63.
- Vargas Uricoechea H. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. Bogotá, D.C.: Asociación colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo; 2015.
- Divyanshu Mohanane, Nathaniel Smilowitz, Pedro A. Villablanca, Nirmanmoh Bhatia, Sahil Agrawal, Anushka Baruah, Muhammad S. Ali, Sripal Bangalore and Harish Ramakrishna, Trends in the Incidence and In-Hospital Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Thyroid Storm, *The American Journal of the Medical Sciences*, 2017 Aug;354(2):159-164.

2

Retos Clínicos - en Ayudas - Diagnósticas

Las pruebas diagnósticas a la luz de la medicina basada en la evidencia

Fabián Jaimes Barragán

Profesor Titular,

Departamento de Medicina Interna

Universidad de Antioquia

El ejercicio del diagnóstico en medicina, y particularmente en medicina interna, es fundamentalmente la puerta de entrada a la práctica clínica: no hay acto médico sin ese primer contacto que busca entender, definir y clasificar los problemas del paciente. Incluso el motivo de consulta más sencillo y más obvio necesita un ejercicio de diagnóstico que conduzca a un determinado curso de acción. Con esos antecedentes, es paradójico que el proceso de diagnóstico reciba relativamente poca atención, tanto en la formación de profesionales como en los adelantos de investigación, con respecto a otras dimensiones de la práctica médica como el tratamiento o la prevención. Por otra parte, los avances vertiginosos en biotecnología y bioinformática como herramientas potenciales de diagnóstico pueden ser desperdiciados o mal utilizados, al desconocer el contexto en el cual se deben entender e interpretar los resultados de las pruebas y exámenes. En esta revisión se tratarán tres tópicos: los aspectos básicos del uso e interpretación de las pruebas diagnósticas; las consideraciones mínimas para juzgar la validez y la aplicabilidad de una prueba, de acuerdo con los resultados que observamos en los artículos científicos que las presentan; y algunas consideraciones finales acerca

de la utilidad del examen físico y la estrategia actual para racionalizar el uso de pruebas y procedimientos.

Uso e interpretación de pruebas diagnósticas

Las características operativas de una prueba diagnóstica son los valores obtenidos al comparar dicha prueba con respecto a otra aceptada como el modelo de referencia para el diagnóstico de la enfermedad (*Gold Standard* del inglés): sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Esta prueba de referencia usualmente es compleja, costosa, riesgosa o por cualquier razón inadecuada para el proceso del diagnóstico en la práctica clínica habitual. En algunos casos incluso es imposible contar con una prueba de referencia y solo la evaluación posterior de los individuos potencialmente afectados por la enfermedad, o el criterio clínico de un consenso de expertos, pueden definir con alguna certidumbre la condición final de enfermedad o ausencia de la misma. Dicha comparación entre la prueba en estudio y la prueba de referencia puede visualizarse y explicarse más fácilmente con la construcción de una tabla de 2 x 2 (**ver tabla 1**).

	ENFERMOS*	NO ENFERMOS*
Prueba positiva	A: verdaderos positivos	B: falsos positivos
Prueba negativa	C: falsos negativos	D: verdaderos negativos

TABLA NO. 1 Modelo para la interpretación de una prueba de diagnóstico

*** De acuerdo con el estándar de referencia aceptado en el estudio**

El primer concepto de importancia es la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio ($A+C / A+B+C+D$: la proporción de pacientes del total estudiado que tiene la enfermedad de acuerdo con la prueba de referencia). Este valor, expresado en términos de probabilidad al igual que todos los que se verán en esta sección, es relevante porque determina el riesgo de base o la probabilidad previa (es decir, antes de cualquier examen) de tener la enfermedad en la población estudiada.

La sensibilidad de una prueba está dada por la probabilidad de que su resultado sea positivo en pacientes con la enfermedad ($A / A+C$: la proporción de enfermos con prueba positiva). Esta característica define el hecho de que una prueba muy sensible —es decir, con una frecuencia alta de verdaderos positivos— deje muy pocos individuos que tienen la enfermedad sin un diagnóstico correcto ($C / A+C$: la proporción de enfermos con prueba negativa o proporción de falsos negativos), y por lo tanto, sea muy útil para descartar la enfermedad cuando su resultado es negativo.

La especificidad de la prueba está dada por la probabilidad de que su resultado sea negativo en pacientes sin la enfermedad ($D / B+D$: la proporción de no enfermos con prueba negativa). Esta característica, a su vez, permite que una prueba muy específica —es decir, con una frecuencia alta de verdaderos negativos— deje muy pocos individuos sin la enfermedad errónea-

mente diagnosticados como enfermos ($B / B+D$: la proporción de no enfermos con prueba positiva o proporción de falsos positivos), y por tanto, sea muy útil para confirmar la enfermedad cuando su resultado es positivo.

Los anteriores valores de sensibilidad y especificidad se obtienen de apreciar el comportamiento de la prueba en individuos con y sin la enfermedad en estudio; y son, de hecho, el primer requisito para considerar la posibilidad de usar o no determinada prueba diagnóstica. Si el interés fundamental es descartar una enfermedad, que es el principio que orienta la utilización de pruebas de tamización, es necesario contar con una prueba con la mayor sensibilidad. Por otro lado, si se parte de una presunción clínica fuerte y por lo tanto se quiere confirmar una enfermedad, el uso de una prueba de muy alta especificidad es lo indicado. Sin embargo, en la práctica cotidiana, el médico usualmente se enfrenta a una pregunta diferente: ¿qué información se puede obtener del resultado observado en una prueba? En otras palabras, ¿cuál es la probabilidad de enfermedad en individuos con un resultado positivo o negativo de la prueba? Estos interrogantes se pueden resolver con el uso de los valores predictivos: el valor predictivo de una prueba positiva (VPP) y el valor predictivo de una prueba negativa (VPN).

El VPP es la probabilidad de encontrar la enfermedad en individuos con un resultado positivo de la prueba ($A / A+B$: la proporción de individuos con prueba positiva que verdaderamente tienen la enfermedad), y el VPN es la probabilidad de no encontrar la enfermedad en individuos con un resultado negativo

de la prueba ($D / C+D$: la proporción de individuos con prueba negativa que verdaderamente no tienen la enfermedad). En la anterior formulación de los valores predictivos se observa un elemento muy importante: su denominador involucra, a diferencia de la sensibilidad y la especificidad, tanto a individuos con la enfermedad como a aquellos sin la misma. Por consiguiente, cualquier modificación en la composición de la población de estudio puede afectar los resultados observados o esperados en dichos valores, aun en presencia de la misma sensibilidad y especificidad de la prueba. La causa más obvia de modificación en la composición del denominador de los valores predictivos es la diferencia de prevalencia (probabilidad previa) entre diferentes poblaciones. De este modo, poblaciones de estudio con una alta prevalencia de la enfermedad tienden a aumentar el VPP ($A / A+b$: \uparrow) y disminuir el VPN ($d / C+d$: \downarrow); y poblaciones con baja prevalencia tienden a disminuir el VPP ($a / a+B$: \downarrow) y aumentar el VPN ($D / c+D$: \uparrow). De lo anterior se desprende el hecho que una vez conocido el desempeño de la prueba diagnóstica en cuanto a su sensibilidad y especificidad; es necesario no solo estimar la prevalencia o la probabilidad previa para cada paciente, sino también calcular y ajustar los “nuevos” valores predictivos para cada caso particular.

Las características operativas tradicionales de las pruebas diagnósticas, por tanto, tienen algunas limitaciones para su uso en la práctica clínica diaria. Con base en la sensibilidad o en la especificidad de una prueba, consideradas aisladamente, es imposible concluir si un paciente tiene o no una determinada enfermedad. La interpretación del resultado de una prueba, en el contexto del diagnóstico, requiere el uso de los valores predictivos y éstos, a su vez, pueden tener valores diferentes en cada escenario clínico de acuerdo con la prevalencia o probabilidad previa de la enfermedad. Adicionalmente, estas medidas se aplican a pruebas diagnósticas con solamente resultados positivo o negativo, y por lo tanto obligan a colapsar de manera artificial en solo dos categorías a aquellas pruebas que se pueden expresar en opciones de mayor riqueza diagnóstica como las cuantitativas (ferritina, procalcitonina o troponina). Como una alternativa para vencer esas limitaciones se ha propuesto la razón de probabilidades (RP, Likelihood Ratio del inglés).

La RP va más allá de las características operativas tradicionales, las cuales sólo se expresan como probabilidades —o porcentajes, si se multiplica el respectivo valor por 100—, en cuanto se ocupa precisamente de comparar probabilidades. La RP compara, como su nombre lo indica, la probabilidad de encontrar el resultado de la prueba (positivo, negativo, o cualquiera que éste sea) en personas enfermas, con la probabilidad de encontrar ese mismo resultado en personas sin la enfermedad. Cuando el resultado de la prueba en estudio es “positivo” (anormal), este resultado debe ser más frecuente en los enfermos que en los no enfermos; y cuando el resultado de la prueba es “negativo” (normal), éste debe ser más frecuente en los no enfermos que en los enfermos. De este modo, la RP dice cuántas más veces más —o menos— frecuente es el resultado de una prueba en personas enfermas, comparadas con personas sin la enfermedad.

De nuevo, estos valores pueden apreciarse mejor usando los componentes de la tabla de 2×2 que construimos previamente: $A / A+C$ (la sensibilidad) es la probabilidad de la prueba positiva en individuos con la enfermedad y $B / B+D$ (el complemento de la especificidad: [1-especificidad]) es la probabilidad de la prueba positiva en individuos sin la enfermedad. Por lo tanto, $A / A+C \div B / B+D$ (sensibilidad / [1-especificidad]) es la razón de probabilidades de la prueba positiva (RP+ o LR+), y esperamos en ella un valor superior a 1 dado que nos debe decir cuántas veces más frecuente es la prueba positiva en individuos enfermos comparados con individuos no enfermos. Del mismo modo, $C / A+C$ (el complemento de la sensibilidad: [1-sensibilidad]) es la probabilidad de la prueba negativa en individuos con la enfermedad y $D / B+D$ (la especificidad) es la probabilidad de la prueba negativa en individuos sin la enfermedad. Por consiguiente, $C / A+C \div D / B+D$ ([1-sensibilidad] / especificidad) es la razón de probabilidades de la prueba negativa (RP- o LR-), y esperamos en ella un valor inferior a 1 dado que nos debe decir cuántas veces menos frecuente es la prueba negativa en individuos enfermos comparados con individuos no enfermos. Teóricamente, por sus propiedades matemáticas, una razón de probabilidades podría ir desde cero hasta infinito. Lo anterior, no obstante, implica una prueba “perfecta” de sensibilidad 100%

y especificidad 100%. En un escenario más factible, aunque igualmente idealizado, una prueba con sensibilidad y especificidad del 99% tendría una razón de probabilidades para la prueba positiva (RP+) de 99 (0.99 / [1-0,99]), y una razón de probabilidades para la prueba negativa (RP-) de 0,01 ([1-0,99] / 0,99). Esto implica que es 99 veces más probable encontrar esa prueba positiva en individuos enfermos que en los no enfermos; y es 100 veces menos frecuente (1/0,01) encontrar esa prueba negativa en individuos enfermos comparados con aquellos que no tienen la enfermedad.

Si bien la razón de probabilidades de una prueba diagnóstica se puede “transportar” entre diferentes escenarios de probabilidad de la enfermedad —es decir, el mismo valor de RP+ o RP— de la prueba se puede aplicar sin modificaciones en situaciones con diferente prevalencia—, esto no significa que la interpretación y el uso clínico de los valores de RP ignoren las características clínicas que le confieren a cada paciente la probabilidad de tener dicha enfermedad. La utilidad final de una prueba no puede aislarse del contexto de esa probabilidad previa. Las situaciones clínicas de extrema prevalencia, alta (mayor del 90%) o baja (menor del 10%), usualmente no se modifican por el resultado de ninguna prueba, aunque esta sea del mejor rendimiento. Las pruebas son de mayor utilidad en el área de mayor incertidumbre diagnóstica, cuando la probabilidad previa de la enfermedad está alrededor del 50%, y son útiles precisamente para llevar esa probabilidad previa a la prueba a una probabilidad posterior que permita tomar decisiones clínicas con respecto a la presencia o ausencia de enfermedad. Este traslado de la probabilidad previa a la probabilidad posterior por medio de la RP de la prueba requiere de una corta operación algebraica dada por el teorema de *Bayes*: (Probabilidad previa / [1 – Probabilidad previa]) x RP = (Probabilidad posterior / [1 – Probabilidad posterior]). El mismo cálculo anterior puede realizarse de una manera mucho más sencilla con el uso del nomograma de *Fagan*, el cual se encuentra disponible ampliamente en numerosos textos de epidemiología clínica, en revistas médicas o en Internet (**Figura 1**).

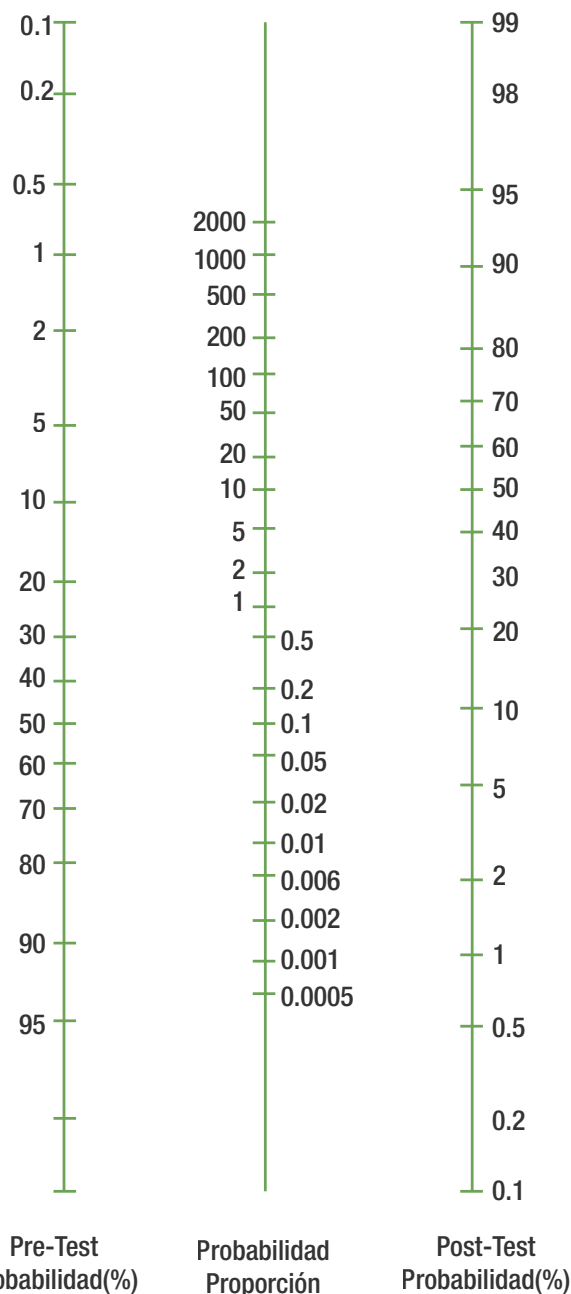


FIGURA NO. 1. Nomograma para la interpretación de las razones de probabilidad

La línea de la izquierda representa diversos valores de probabilidad previa a la prueba, la línea del medio corresponde a las diferentes RP (“positivas” o “negativas”) que podrían encontrarse en una prueba y la línea de la derecha muestra las probabilidades de tener la enfermedad después del uso de la prueba. El procedimiento consiste sencillamente en trazar una línea recta entre la probabilidad previa de cada caso y el RP de la prueba que se está utilizando, y la continuación de esa línea recta hacia la derecha se cruzará con el valor correspondiente a la probabilidad de tener la enfermedad posterior al uso de la prueba. En este nomograma se puede apreciar, igualmente, que los cambios más significativos en la probabilidad de la enfermedad ocurren con pruebas que tienen RP mayores de 10 o menores de 0,1. Las pruebas con RP+ mayor de 10 y las pruebas con RP- menor de 0,1 usualmente son muy útiles para confirmar o descartar, respectivamente, una enfermedad.

Como ejemplo para ilustrar en términos prácticos todos los anteriores conceptos, se propone un nuevo biomarcador como un método diagnóstico para diferenciar la sepsis de las inflamaciones sistémicas graves no infecciosas en pacientes admitidos a unidad de cuidado intensivo (UCI) con sospecha de infección. Se considera que la prevalencia o la probabilidad de ser admitido a UCI con sepsis o choque séptico es del 62% y que el resultado del biomarcador tiene sensibilidad del 96%, especificidad de 89%, RP+ de 8,6 y RP- de 0.04. Es decir, que en el escenario clínico de un paciente admitido a UCI con sospecha de infección, es 8,6 veces más probable encontrar el biomarcador anormal en pacientes con sepsis comparados con aquellos que no la tienen. Del mismo modo, es 0,04 veces menos probable (o 25 veces menos frecuente) encontrar valores normales en pacientes con sepsis comparados con aquellos que no la tienen. Si se utilizan el nomograma que se explicó anteriormente y la misma prevalencia o probabilidad previa del 62%, podemos notar que un paciente de esas características con la prueba positiva tiene una probabilidad del 93% de tener sepsis, y un paciente con la prueba negativa tiene una probabilidad de tener sepsis de apenas el 6%. En el caso hipotético de usar esa misma prueba en otro escenario clínico, por ejemplo, en un paciente atendido en el servicio de urgencias únicamente

con fiebre y en quien asumimos una probabilidad de sepsis del 20%, los resultados obtenidos son algo diferentes: mientras un resultado positivo de la prueba lleva esa probabilidad previa apenas a 68% —lo que algunos podrían considerar todavía dentro de un rango de incertidumbre—, un resultado negativo convierte la probabilidad de sepsis en un valor alrededor del 1%, lo cual de hecho prácticamente descarta la enfermedad.

Validez y aplicabilidad de la prueba

Los resultados de investigaciones que nos presentan las anteriores características para una prueba diagnóstica de cualquier tipo como un biomarcador, un estudio de imagen o incluso un determinado hallazgo del examen físico; deben ser analizados críticamente desde dos perspectivas: la validez de dichos resultados y su aplicabilidad a la práctica real con nuestros pacientes. Es decir, cuando tenemos un artículo científico que nos muestra valores de sensibilidad, especificidad y razones de probabilidades, debemos analizar si esos números los podemos considerar cercanos a la verdad y si la interpretación de dichos números realmente tiene utilidad directa en el ejercicio médico. Para lo anterior, debemos responder una serie de preguntas sencillas, con base en lo que reportan los autores en los métodos y resultados del artículo.

- ¿Está reflejada en la población de estudio una verdadera incertidumbre acerca del diagnóstico final?

Una prueba diagnóstica tiene sentido si es capaz de separar los enfermos de los no enfermos en un grupo de pacientes con diversas probabilidades de tener dicha condición. Es decir, en la práctica real se tienen pacientes con mayor o menor sospecha de un diagnóstico de acuerdo con su historia clínica, y de acuerdo con dicha sospecha esperamos que el resultado de la prueba nos ayude a confirmar o descartar este diagnóstico. La población de estudio de la investigación, por tanto, debe seleccionarse con base en esas mismas características generales que hacen probable el diagnóstico de la enfermedad y no con el conocimiento o la certeza previa de tener o no tener la condición. Los criterios de inclusión y exclusión en los métodos y la

descripción inicial de los pacientes en los resultados se deben verificar para saber si efectivamente la población de estudio refleja a los pacientes en quienes en la práctica clínica habitual se sospecha el diagnóstico de interés.

¿La comparación de la prueba en estudio se hace contra un estándar de referencia adecuado?

Aunque no existe un *Gold Standard* perfecto para el diagnóstico de ninguna enfermedad es necesario verificar en los métodos que la prueba de referencia seleccionada sea de una aceptable confiabilidad en términos de su capacidad para identificar o descartar la condición de interés. El desempeño en los pacientes de la prueba en estudio se mide siempre en comparación con la clasificación que hace la prueba de referencia; por tanto, es necesario que los resultados de la prueba nueva dependen de la calidad del “comparador”.

¿Es independiente el resultado y la interpretación de las dos pruebas?

Los resultados y la interpretación de la prueba de estudio y la prueba de referencia deben ser independientes entre sí. En los métodos del artículo debe ser explícito que todo el proceso y recurso humano que define el resultado de una prueba de estudio como positiva o negativa se debe hacer sin el conocimiento de los resultados del *Gold Standard*; y el mismo criterio de “ceguamiento” debe ser aplicado a la realización de dicha prueba de referencia con respecto al desconocimiento de los resultados de la prueba bajo estudio.

¿El estándar de referencia se realizó en todos los pacientes, independiente del resultado de la prueba en estudio?

Muy relacionado con la independencia que se explicó en el apartado anterior, la decisión de realizar la prueba de referencia no puede estar influenciada por el resultado de la prueba de estudio. En los resultados del artículo se debe verificar, idealmente, por medio de un flujograma y una tabla, que el mismo número de pacientes en quienes se realizó la prueba en investigación son aquellos que tienen un diagnóstico definitivo -positivo o negativo- de acuerdo con el estándar de oro.

Retos clínicos en ayudas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas a la luz de la medicina basada en la evidencia

¿La realización de la prueba de estudio, sus condiciones técnicas y su interpretación se pueden reproducir en la práctica habitual?

No solamente es elemental tener los mismos dispositivos, aparatos e implementos que se describan en el artículo; sino también alguna medida que permita concluir que la repetición de la prueba en pacientes con la misma condición generará los mismos resultados, independientemente de los aspectos logísticos o de interpretación de diversos sitios de práctica. Una prueba de alta reproducibilidad puede ser de difícil aplicación si requiere de un intenso entrenamiento para aquellos que la realizan o interpretan sus resultados; y una prueba de baja reproducibilidad podría ser de fácil diseminación en la clínica si a pesar de esa limitación tiene valores de RP alrededor de 10 o de 0,1.

¿Los resultados de la investigación son aplicables en pacientes de la práctica clínica habitual?

A pesar de la característica mencionada de la transportabilidad de los RP, las propiedades de una prueba pueden cambiar cuando se presentan diferentes situaciones en la población de interés. Una mayor representación de pacientes graves o con la expresión más típica de la enfermedad tiende a incrementar los RP, y lo contrario puede ocurrir si los pacientes presentan estados clínicos menos avanzados. De manera similar, las características clínicas de los pacientes sin la enfermedad en términos de la ocurrencia de otras condiciones que puedan simularla, pueden afectar los RP con un aparente aumento o disminución irreal en el rendimiento de la prueba en estudio. Es necesario establecer, por tanto, que tan comparables son los pacientes del estudio y los de la práctica propia, no solamente en la prevalencia de la enfermedad que se quiere diagnosticar, sino también en las manifestaciones y el espectro clínico de los potenciales diagnósticos diferenciales.

¿Los resultados de la prueba en estudio cambian la conducta médica?

La interpretación y la utilidad de los RP depende fundamentalmente de la probabilidad previa de tener la enfermedad; y aunque los valores extremos muy altos o muy bajos en los RP son más eficaces, los resultados de la prueba de diagnóstico

siempre se interpretan con base en el cambio que generan en la probabilidad de tener o no la enfermedad que se está considerando. Esos cambios de probabilidad, a su vez, definen en cada caso particular si se puede descartar la enfermedad o se debe seguir estudiando (“umbral de diagnóstico”), o si es aceptable confirmar el diagnóstico e iniciar cualquier tipo de intervención (“umbral de tratamiento”).

¿Los pacientes obtendrán más beneficios que riesgos con la aplicación de la prueba de estudio?

Si bien la respuesta definitiva a esta pregunta requeriría la realización de un ensayo clínico controlado, en el cual se aleatorizaran pacientes con sospecha de la enfermedad a la realización o no de la prueba de estudio, en ciertas situaciones podría considerarse la exactitud diagnóstica de la prueba como un criterio suficiente para considerar su uso. Por ejemplo, la utilidad de una prueba sería indudable si su realización tiene riesgos mínimos e identifica una enfermedad que, si bien tiene un tratamiento adecuado, es de mal pronóstico si hay retraso en la intervención. En otros casos, incluso sin necesidad de considerar enfermedades de mal pronóstico, una prueba diagnóstica puede ser lo suficiente sencilla y segura como para brindar información útil en la atención de pacientes, sin necesidad de confirmar su aplicabilidad por medio de un experimento clínico.

La utilidad del examen físico y el uso racional de las pruebas

La evidencia científica aislada, la sola valoración de la validez de un estudio clínico, puede ser insuficiente para determinar el mejor curso de acción o la mejor conducta médica. Las potenciales ventajas y desventajas de las pruebas de diagnóstico también deben verse a la luz de las preferencias y los valores de los pacientes, de manera que el paradigma de la medicina basada en la evidencia se complemente con el paradigma de la decisión médica compartida.

Por otra parte, el diagnóstico clínico basado en la evidencia debería ser parte esencial del currículo que se enseña al pie del paciente, de manera que los hallazgos del examen físico permitan a los clínicos ser más eficientes en su ejercicio profesional y también tener más confianza para la toma de decisiones oportunas. Algunos signos y hallazgos del examen físico que son subutilizados en la práctica médica también son sorprendentemente exactos, mientras otros rutinariamente realizados tienen poca o ninguna utilidad. Por ejemplo, para el diagnóstico de ascitis la presencia o ausencia de edema periférico tiene un RP de 3,8 o 0,2, respectivamente; mientras la matidez abdominal cambiante tiene apenas un RP de 2,3 y 0,4, respectivamente. De hecho, en pacientes con aumento de la circunferencia abdominal, solamente cuatro observaciones han demostrado valor diagnóstico para ascitis: la presencia de onda ascítica (RP de 5), timpanismo en los flancos (RP de 0,3) y la presencia o ausencia de edema periférico.

Otro ejemplo es el tradicional reflejo nauseoso cuando está presente apenas tiene un RP de 0,6 para el diagnóstico del riesgo de aspiración en pacientes con compromiso neurológico por enfermedad cerebrovascular aguda, mientras la presencia de una sensación faríngea normal detectada por medio de un baja-lenguas en la oro-faringe posterior del paciente tiene un RP de 0,03. En pacientes con dolor torácico o disnea, las presiones de llenado izquierdas elevadas se pueden detectar, además de los tradicionales signos de reflujo abdomino-yugular (RP de 8) y galope S3 (RP de 3,9); con una medida tan sencilla como la frecuencia cardíaca > 100 (RP de 5,5).

Ocasionalmente, ciertas combinaciones de hallazgos o ausencia de los mismos, pueden generar puntajes o reglas de decisión clínica que permiten estimar la probabilidad de una enfermedad. Por ejemplo, en pacientes con síntomas respiratorios agudos, la combinación de temperatura entre $36,5^{\circ}\text{C}$ y $37,8^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca < 100 , ausencia de crepitaciones y de otras anomalías en los ruidos respiratorios, tiene un RP de 0,3 para la ocurrencia de neumonía adquirida en la comunidad y, por tanto, la radiografía de tórax puede ser innecesaria en el abordaje diagnóstico.

Finalmente, desde la última década ha tomado fuerza un movimiento liderado por la *National Physicians Alliance* (NPA) y el *American Board of Internal Medicine* (ABIM), dirigido a desarrollar y diseminar un listado de actividades basadas en la evidencia que puedan ser incorporadas en la práctica de ciertas especialidades como medidas de aumento en la calidad de atención y el ahorro de recursos. Dicho movimiento llevó al lanzamiento de la campaña “Elegir sabiamente” (*Choosing Wisely*), en la cual diversas sociedades científicas anunciaron listas de cinco pruebas o procedimientos de su dominio clínico que, según la evidencia disponible, se practican muy frecuentemente pero en la mayoría de casos de manera innecesaria.

Algunos ejemplos representativos de esta campaña, entre otros, son: no ordenar radiografías de columna dentro de las 6 primeras semanas de dolor lumbar, a menos que el paciente se presente con “banderas rojas”; no prescribir rutinariamente antibióticos para sinusitis aguda leve a moderada, a menos que los síntomas duren más de siete días o empeoren después de una mejoría clínica inicial; no ordenar electrocardiograma anual o cualquier prueba de tamización cardiaca en pacientes asintomáticos de bajo riesgo; no ordenar panel metabólico básico o uroanálisis como tamización en adultos saludables asintomáticos y no usar densitometría ósea (DEXA) como tamización para osteoporosis en mujeres menores de 65 años o en hombres menores de 70 años sin factores de riesgo.

Referencias

- Jaimes Fabián. Diagnostic tests: use and interpretation. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2007 Mar [cited 2018 Jan 31]; 32(1): 29-33.
- Bianchi MT, Alexander BM. Evidence based diagnosis: does the language reflect the theory? *BMJ*. 2006 Aug 26; 333(7565):442-5.
- McGee S. Teaching Evidence-Based Physical Diagnosis: Six Bedside Lessons. *South Med J*. 2016 Dec;109(12):738-742.
- Good Stewardship Working Group. The “top 5” lists in primary care: meeting the responsibility of professionalism. *Arch Intern Med*. 2011 Aug 8; 171(15):1385-90.
- Wolfson D, Santa J, Slass L. Engaging physicians and consumers in conversations about treatment overuse and waste: a short history of the choosing wisely campaign. *Acad Med*. 2014 Jul;89(7):990-5.
- Bhandari M, Montori VM, Swiontkowski MF, Guyatt GH. User's guide to the surgical literature: how to use an article about a diagnostic test. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Jun; 85-A(6):1133-40.

Estratificación no invasiva en el síndrome coronario agudo

Edison Muñoz Ortiz

Internista, Cardiólogo.

Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Líder clínica de embarazo y enfermedad cardíaca.

Profesor, Departamento de Medicina Interna,

Universidad de Antioquia

Introducción

Los síndromes coronarios agudos incluyen el espectro de manifestaciones clínicas que se producen posterior a la ruptura de una placa aterosclerótica situada en el árbol arterial coronario; usualmente se acompaña de trombosis, vasoconstricción y embolización en grados diferentes de obstrucción de la perfusión miocárdica ⁽¹⁾.

Es claro que el cuadro clínico es importante en la sospecha diagnóstica del Síndrome Coronario Agudo (SCA); sin embargo, no posee ni la sensibilidad ni la especificidad para ser utilizado de forma aislada, por lo que debe hacerse en conjunto con otros hallazgos como cambios electrocardiográficos, elevación enzimática u otras pruebas especiales ⁽²⁾.

Para el diagnóstico de un SCA es fundamental la realización de un electrocardiograma de doce derivadas y completar, si es del caso, con derivadas adicionales como las precordiales derechas (en todo infarto con elevación del segmento ST de cara inferior) o las derivadas posteriores (idealmente de rutina si no hay cambios en las doce derivadas estándar)⁽³⁾. Con el electrocardiograma, el SCA se podrá clasificar en SCA con

elevación del segmento ST y SCA sin elevación del segmento ST, dependiendo de la presencia de cambios en el punto J en el electrocardiograma y de esta forma iniciar estrategias de tratamiento que son diferentes ⁽¹⁾.

A su vez, en el SCA sin elevación del segmento ST, se requiere la medición de biomarcadores cardíacos de necrosis (troponina I o T) y en un contexto clínico adecuado, si se encuentran elevados, se considerará un infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, mientras que cuando el contexto clínico es sugestivo de isquemia miocárdica aguda pero el electrocardiograma y los biomarcadores no están claramente alterados, se considera una angina inestable ^{(1) (4)}.

Los estudios no invasivos para estratificación del paciente con SCA, están indicados especialmente en el grupo de pacientes que se presentan al servicio de urgencias con un cuadro clínico compatible con un evento coronario agudo y cuyos estudios iniciales sean negativos, de modo que podrían beneficiarse de la realización de otras pruebas como la angiotomografía de arterias coronarias, las imágenes de perfusión miocárdica, la ecocardiografía de estrés o la resonancia magnética de estrés ⁽⁵⁾. Además, es fundamental en

ese mismo grupo de pacientes, el seguimiento electrocardiográfico y enzimático (este último con máximo dos mediciones de troponina y siempre en un contexto clínico compatible), pues aportan datos importantes para establecer un diagnóstico apropiado.

Los pacientes con infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST, típicamente tendrán indicación de estratificación invasiva (angiografía coronaria); sin embargo, en casos muy específicos, podrían beneficiarse de estudios no invasivos ⁽³⁾ ⁽⁵⁾.

Ahora bien, cuando nos enfrentamos al reto clínico de un paciente con SCA, lo primero que debemos tener presente es que dicho diagnóstico se considerará cuando el cuadro clínico incluye alguna de las siguientes cuatro presentaciones clínicas ⁽⁵⁾:

- Dolor anginoso prolongado en reposo (>20 minutos)

- Angina de reciente inicio que sea al menos clase II o III en la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable con ocurrencia de clase III en la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (angina in crescendo)
- Angina posinfarto

Se debe tener presente que el diagnóstico diferencial del paciente con SCA es muy amplio, y por tanto, es el desarrollo de un acto médico juicioso con unas pruebas diagnósticas adecuadamente solicitadas (de acuerdo al contexto clínico), lo que nos permitirá llegar a un diagnóstico correcto y con ello instaurar los tratamientos adecuados en nuestro paciente (**tabla 1**).

CARDÍACO	PULMONAR	VASCULAR	GASTRO-INTESTINAL	ORTOPÉDICO	OTROS
Miopericarditis	Embolia pulmonar	Diseción aórtica	Esofagitis	Desórdenes musculoesqueléticos	Ansiedad
Cardiomiopatías	Neumotórax a tensión	Aneurisma aórtico sintomático	Reflujo o espasmo esofágico	Trauma en tórax	Herpes Zoster
Taquiarritmias	Neumonía	Accidente cerebro-vascular	Gastritis	Inflamación muscular	Anemia
Falla cardíaca aguda	Pleuritis		Úlcera péptica	Costo-condritis	
Emergencias hipertensivas	Bronquitis		Pancreatitis	Patologías columna cervical	

CARDÍACO	PULMONAR	VASCULAR	GASTRO-INTestinal	ORTOPÉDICO	OTROS
Cardiomiopatía de Takotsubo					
Espasmo coronario					
Trauma cardíaco					

TABLA NO. 1 Diagnóstico diferencial del SCA. Modificado de referencia (4)

Una vez realizado el enfoque inicial del paciente, si se define que el diagnóstico más probable es un SCA, se tendrá a la luz de los hallazgos electrocardiográficos, dos contextos clínicos muy diferentes. Por un lado, el hallazgo de elevación persistente del segmento ST nos obligará a buscar una estrategia de reperfusión inmediata, bien sea con la realización de una intervención coronaria percutánea idealmente (cuando estoy en un centro con disponibilidad de hemodinamia) o en caso de no tener dicha posibilidad, la realización de trombólisis, la cual desafortunadamente tampoco es ampliamente disponible (1), por lo que se encontrarán en muchos casos, pacientes con un infarto agudo

del miocardio con elevación del ST evolucionado, en cuyo caso la estratificación podría hacerse de forma no invasiva(3).

En el paciente sin elevación del segmento ST, se deberá hacer una estratificación del riesgo a través de escalas pronósticas, como el puntaje GRACE que es el más ampliamente aceptado en las diferentes guías y con el seguimiento clínico y electrocardiográfico, establecer el tipo y momento de realizar la estratificación del paciente (1) (5). Dicha estratificación del riesgo se resume en la **tabla 2**, la cual es fundamental a la hora de tomar decisiones pronósticas y terapéuticas.

CRITERIOS DE MUY ALTO RIESGO

Inestabilidad hemodinámica o choque cardiogénico

Dolor torácico recurrente o refractario a la terapia médica

Arritmias amenazantes para la vida o paro cardíaco

Complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio

Falla cardíaca aguda

Cambios dinámicos recurrentes del ST o la onda T, particularmente con elevación intermitente del ST

CRITERIOS DE ALTO RIESGO

Aumento o caída de la troponina cardíaca compatible con infarto agudo del miocardio

Cambios dinámicos del ST o la onda T (sintomáticos o silentes)

Puntaje de GRACE >140 (Mayor de 3% en el GRACE 2,0)

CRITERIOS DE RIESGO INTERMEDIO

Diabetes mellitus

Insuficiencia renal (tasa de filtración <60 ml/kg/1,73 m²)

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <40% o falla cardíaca

Angina posinfarto temprana

Previa intervención coronaria percutánea

Previa cirugía de revascularización miocárdica

Puntaje de GRACE >109 y <140 (>1 y <3% en el GRACE 2,0)

Inestabilidad hemodinámica o choque cardiogénico

CRITERIOS DE RIESGO INTERMEDIO

Cualquier característica no mencionada previamente

TABLA NO. 2 Criterios de estratificación del riesgo en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST. Modificado de referencia ⁽⁴⁾

De acuerdo con el riesgo establecido con los factores mencionados en la tabla 2, los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST con criterios de riesgo muy alto, alto e intermedio deberán estratificarse de forma invasiva (con angiografía coronaria). Dicha estratificación invasiva deberá realizarse en las primeras 2 horas en los pacientes de muy alto riesgo, antes de 24 horas en los de alto riesgo y en las primeras 72 horas

de los pacientes de riesgo intermedio. Los pacientes de riesgo bajo, son los únicos en los que rutinariamente se recomienda estratificar de forma no invasiva y a este respecto, las guías consideran que la estratificación no invasiva debe realizarse preferiblemente con una prueba con imagen y no con una prueba de esfuerzo convencional (recomendación I con nivel de evidencia A) ⁽⁵⁾.

Pruebas no invasivas funcionales

En pacientes sin cambios isquémicos en el electrocardiograma y troponinas negativas (preferiblemente ultrasensible) y que están libres de dolor por varias horas, las imágenes de estrés pueden ser realizadas durante la hospitalización o unos pocos días después del alta. Las imágenes de estrés se prefieren sobre la prueba de esfuerzo convencional debido a su mayor rendimiento diagnóstico ⁽⁶⁾.

A continuación, revisaremos las opciones para el diagnóstico no invasivo en el paciente con SCA:

Ecocardiografía: típicamente en cardiología, la ecocardiografía es un estudio fundamental en la evaluación del paciente cardiovascular, dado su bajo costo en comparación con otros estudios y la disponibilidad a la cabecera del paciente, incluso en pacientes críticos ⁽¹⁾. La guía europea de SCA sin elevación persistente del segmento ST, considera que este estudio debería estar disponible rutinariamente en los servicios de urgencias y servicios de dolor torácico para ser realizada por médicos bien entrenados durante la hospitalización ⁽⁵⁾.

Dicho estudio ayuda identificando anomalías sugestivas de isquemia o necrosis miocárdica en los pacientes, así como los trastornos segmentarios o detección de complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio. Adicionalmente, puede ayudar también en la detección de diagnósticos alternativos del dolor torácico (**tabla 1**), como: disección de aorta, derrame pericárdico, estenosis aórtica, cardiopatía hipertrófica, alteraciones del ventrículo derecho sugestivas de embolia pulmonar, entre otros ⁽⁷⁾.

Por otro lado, la ecocardiografía podrá definir la función ventricular, lo que ayudará en la selección de terapias específicas y nos brindará información pronóstica ⁽⁵⁾. Sin embargo, debe tenerse presente que no hay hallazgos ecocardiográficos específicos de isquemia miocárdica aguda por lo cual, la guía colombiana de SCA aclara que la probabilidad de falsos positivos en pacientes de bajo riesgo es muy alta, lo que lleva

a un aumento en el consumo de recursos y al aumento de riesgos innecesarios; además, a pesar de tener una probabilidad alta de falsos negativos, la cantidad de pacientes que tienen la enfermedad es muy baja, por lo que basados en esta información concluyen que la ecocardiografía basal es una herramienta poco útil para el diagnóstico de SCA⁽¹⁾.

Apoiados en estas apreciaciones debe entonces tenerse presente que la finalidad de una ecocardiografía será para establecer diagnóstico diferencial, complicaciones, información pronóstica y de tratamiento, pero no es útil específicamente para poder diagnosticar el SCA como tal.

Ecocardiografía de estrés: diferentes estudios han mostrado que el tener una ecocardiografía de estrés bien sea con ejercicio, dobutamina o dipiridamol negativa tienen un alto valor predictivo negativo para isquemia y por tanto, se asocian con excelentes resultados pronósticos para el paciente ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾. Se ha demostrado además que la ecocardiografía de estrés es superior a la prueba de esfuerzo convencional para definir el pronóstico. La ecocardiografía de estrés busca básicamente la detección de anomalías en la contracción de los diferentes segmentos de las paredes ventriculares. La adición de contraste puede mejorar aún más el rendimiento de la prueba, ya que proporciona la visualización del borde de detección endocárdico, lo cual facilita la detección de isquemia ⁽⁵⁾; sin embargo, en nuestro medio no se cuentan con medios de contraste para ecocardiografía lo que limita obtener esos mejores resultados.

Resonancia magnética cardíaca: este estudio puede evaluar tanto la perfusión como las anomalías en el movimiento de la pared, por lo que su rendimiento es muy bueno para detectar isquemia y con ello definir el pronóstico del paciente ⁽⁵⁾. De esta forma, pacientes que se presentan con dolor torácico agudo sin cambios electrocardiográficos, biomarcadores negativos y que se les hace resonancia magnética de estrés y tienen un resultado normal, tienen un pronóstico a corto y mediano plazo excelente. Adicional a la detección de isquemia aguda, la resonancia magnética tiene la ventaja de permitir detectar tejido cicatricial a través de la técnica de realce tardío del gadolinio, de modo

que puede diferenciar el infarto reciente (en las secuencias de T2 se pueden identificar las zonas de edema) del infarto antiguo (zonas de fibrosis con el realce tardío) ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, la resonancia magnética puede ayudar también en el diagnóstico diferencial, pues permite también discernir un infarto agudo del miocardio de una cardiomiopatía de estrés o síndrome de *Takotsubo*, detectar otras miocardiopatías, alteraciones valvulares y vasculares, entre otras ⁽⁵⁾. En nuestro medio ya se cuentan con protocolos de resonancia magnética de estrés con dipiridamol y con dobutamina que nos permiten obtener toda esta información.

Perfusión miocárdica. La perfusión miocárdica ha mostrado ser otro estudio que ayuda en la estratificación de pacientes con dolor torácico agudo en los servicios de urgencias, cuya sospecha diagnóstica es un SCA ⁽¹⁾. Este estudio, consta de una fase en reposo y otra en estrés que puede hacerse con ejercicio o con medicamentos (típicamente dipiridamol), donde se compara la captación de un radiofármaco por el miocardio.

La detección de anomalías de perfusión en el reposo indica zonas de fibrosis sugestivas de necrosis miocárdica pero la comparación con las imágenes de estrés, permiten detectar diferencias en la perfusión sugestivas de isquemia activa. En el proceso de estratificación, la presencia de una perfusión miocárdica normal da un excelente pronóstico al paciente. La dificultad mayor de este estudio es la menor disponibilidad y los costos ⁽⁵⁾.

Pruebas no invasivas anatómicas]: la tomografía computarizada multidetector para visualización de las arterias coronarias, excluye enfermedad coronaria cuando es normal con un excelente valor predictivo negativo en pacientes con probabilidad pre-test baja a intermedia de SCA con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores negativos ⁽⁵⁾. En el seguimiento a seis meses de estos pacientes con estudio de coronarias por tomografía negativo, se mostró que no había muertes y podría disminuirse la estancia hospitalaria y costos.

Sin embargo, los estudios donde se evaluó esta prueba no usaron troponinas de alta sensibilidad, las cuales cuando son completamente negativas en sí mismas pueden acortar la estancia hospitalaria ⁽¹¹⁾. Como ventaja adicional, la tomografía puede ayudar en el diagnóstico diferencial, como la detección de disección de aorta, embolia pulmonar o alteraciones pulmonares ⁽⁵⁾.

Las limitaciones de la tomografía de coronarias incluyen: pérdida de rendimiento en pacientes con calcificaciones coronarias graves (puntajes de calcio elevados donde no se puede realizar dicho estudio), necesidad de lograr control de la frecuencia cardíaca (típicamente mantenerla menor de 65 latidos por minuto durante la adquisición de las imágenes), requiere personas con alta experiencia en su interpretación y poca disponibilidad de servicios que cuenten las 24 horas con el estudio. Por otro lado, la utilidad en pacientes con revascularización quirúrgica o percutáneamente no está claramente validada ^{(5) (6)}.

Recomendaciones de estratificación no invasiva en SCA

Como se ha venido mencionando, la estratificación del paciente con SCA circunscribe una estrategia multimodal que incluye: contexto clínico, electrocardiograma, ayudas de laboratorios y pruebas de imagen.

Específicamente en la estratificación no invasiva, debemos tener en cuenta que es el método de elección en los pacientes de menor riesgo o con diagnóstico dudoso, entendiendo que los pacientes con riesgo intermedio o superior requerirán en la gran mayoría de los casos la realización de estudios invasivos.

Estratificación no invasiva en SCA sin elevación del segmento ST. Cuando hablamos de estratificación no invasiva debemos tener presente que para llegar a este tipo de pruebas se requiere un enfoque previo, metódico y bien definido para poder utilizar las ayudas diagnósticas de estrés no invasivas con las

mejores indicaciones posibles ⁽¹⁾ ⁽³⁾ ⁽⁵⁾. Para lograr esto debemos tener el siguiente orden:

1. Tener un cuadro clínico sugestivo de SCA, con al menos una de las presentaciones clínicas mencionadas en el apartado de introducción.
2. Tomar un electrocardiograma que nos permita descartar un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en cuyo caso se deberá realizar de forma emergente una estrategia de reperfusión. Dicho electrocardiograma, incluirá derivadas adicionales como precordiales derechas o derivadas posteriores de acuerdo al contexto clínico y hallazgos del electrocardiograma de 12 derivaciones.
3. Medir biomarcadores cardíacos, siendo la troponina I o la T ultrasensibles los recomendados por las diferentes guías. La actualización de las guías colombianas de SCA del 2017, ofrece unas recomendaciones precisas sobre la interpretación de estas pruebas que escapan a los objetivos del presente capítulo pero que se le sugiere revisar al lector ⁽¹²⁾.
4. Estimación de puntajes de riesgo, siendo el más recomendado en la actualidad el puntaje de GRACE.
5. Determinar el riesgo del paciente con la evaluación conjunta de la clínica, antecedentes, electrocardiograma, troponina, puntajes de riesgo, de acuerdo con la **tabla 2**.
6. Realizar estudio ecocardiográfico para evaluar alteraciones segmentarias de contractilidad, establecer pronóstico y diagnósticos diferenciales.

Si luego del proceso previo el paciente está sin recurrencia del dolor, el electrocardiograma no mostró alteraciones basales o cambios dinámicos de riesgo y la troponina (idealmente ultrasensible) es negativa, una prueba de estrés preferiblemente con imagen (prueba funcional) o la angiogramía coronaria (prueba anatómica) se recomiendan para definir la necesidad

o no de una estrategia invasiva ⁽¹⁾ ⁽⁵⁾. Esto quiere decir que la indicación de estratificación no invasiva sólo sería adecuada en pacientes con angina inestable de riesgo realmente bajo y que, salvo indicaciones muy puntuales de acuerdo a la experticia del especialista, los pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del ST tendrán indicación de estratificación invasiva debido a que son pacientes que siempre serán por lo menos de alto riesgo ⁽⁵⁾.

Estratificación no invasiva en SCA con elevación del segmento ST

Debe ser absolutamente claro para todo el personal médico que el paciente con un SCA que tiene elevación del segmento ST es un paciente con emergencia de terapia de reperfusión.

Dicho tratamiento puede brindarse idealmente con intervención coronaria percutánea o en su ausencia, con trombolisis.

Sin embargo, la intervención coronaria percutánea es muy poco disponible, pues en nuestro medio y en general en el mundo, solo se encuentra en grandes ciudades con hospitales con recursos tecnológicos importantes y personales altamente capacitado. Por lo anterior, las guías nacionales e internacionales, consideran necesario la implementación del tratamiento trombolítico en los sitios donde no se disponga de laboratorios de hemodinamia ⁽¹⁾ ⁽³⁾.

Desafortunadamente en nuestro medio la disponibilidad de la terapia trombolítica también es limitada y muchos pacientes con SCA con elevación del segmento ST no lograrán recibir el tratamiento adecuado en los límites de tiempo estipulados para esta patología.

La guía europea de SCA con elevación del segmento ST (recientemente publicada), menciona unas definiciones importantes en cuanto a los límites de tiempo que se tienen para realizar la terapia de reperfusión, y cuándo considerar que un infarto

ya está establecido. Es en ese escenario que tendrían valor las pruebas de estratificación no invasivas ⁽³⁾.

De una forma resumida, se puede decir que la terapia de reperfusión está claramente indicada en los pacientes con elevación del segmento ST con síntomas menores de 12 horas de evolución, y tal como se ha mencionado, se debe preferir la intervención coronaria percutánea sobre la fibrinólisis en la medida de lo posible.

Cuando han pasado más de 12 horas desde el inicio de los síntomas pero el paciente tiene síntomas sugestivos de isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias amenazantes para la vida, la realización de intervención coronaria percutánea sigue siendo fuertemente recomendada, pero ya no se debe utilizar la terapia fibrinolítica en este escenario.

Ya con menor nivel de recomendación (IIa-B), se sugiere considerar la realización de intervención coronaria percutánea en aquellos pacientes con síntomas entre 12 y 48 horas sin los factores previamente mencionados; mientras que es claramente no indicado realizar una intervención coronaria percutánea en un vaso culpable de un SCA, cuando han transcurrido más de 48 horas de inicio de los síntomas. Es justamente en este último grupo de pacientes donde transcurrió tanto tiempo sin una terapia de reperfusión efectiva que se considera que hay un infarto establecido en el territorio del miocardio irrigado por el vaso ocluido completamente y, dado que los estudios no han mostrado ningún beneficio de intervenirlos y de hecho han mostrado complicaciones tardías, se desaconseja dicho procedimiento ⁽¹³⁾.

Sin embargo, los pacientes con un SCA con frecuencia no tienen sólo un vaso enfermo, por lo que es recomendado definir si hay otros vasos con lesiones significativas. En ese caso la guía europea, si bien no establece una recomendación definida, sí menciona claramente que para estratificar el compromiso de otros territorios, se puede utilizar una prueba no invasiva para evaluar isquemia residual y con ello definir una estrategia invasiva tardía. Una opción alternativa a la prueba no invasiva es realizar una angiografía coronaria, pero insistiendo en no intervenir el vaso culpable ⁽³⁾.

Conclusiones

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, podemos concluir que en términos generales, la estratificación no invasiva en los pacientes con SCA estará indicada en los pacientes con SCA con elevación del segmento ST en quienes no se logró realizar una estrategia de reperfusión en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas (infarto establecido); y en los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST con criterios de bajo riesgo (angina inestable) ^{(2) (4)}.

Siempre será fundamental la evaluación multimodal y el contexto clínico del paciente para poder escoger la mejor estrategia de estratificación coronaria.

Para seleccionar una prueba de estratificación no invasiva específica, se deberá tener en cuenta la disponibilidad, costos, experiencia de quien realiza la prueba y ventajas de una prueba específica de acuerdo a las características del paciente.

Referencias

(1) Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA. Bogotá, 2013.

(2) O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2010;122:S422-S465

- (3) Ibañez B, Janes 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;39:119-177
- (4) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67
- (5) 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315
- (6) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003
- (7) Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgueru R et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European association of cardiovascular imaging and the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3-5
- (8) Shan BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:202-209
- (9) Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldemans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement – executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-289
- (10) Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation* 2009;119:1671-1681
- (11) Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:880-892
- (12) Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Universidad de Antioquia. Guía de Práctica Clínica para el Síndrome Coronario Agudo. Actualización 2017. Guía No. 17. Bogotá, Colombia
- (13) Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs 12.72 h. *Eur Heart J* 2009;30:1322-1330

Lectura interpretada del antibiograma

Isabel Cristina Ramírez Sánchez

Médica internista, infectóloga

Docente Departamento de Medicina Interna,

Universidad de Antioquia

Hospital Pablo Tobón Uribe

Introducción

El antibiograma, comúnmente empleado para seleccionar la mejor terapia antibiótica, es también una herramienta útil para el uso racional de los antimicrobianos. Provee información acerca del patrón de susceptibilidad del microorganismo, lo que permite utilizar el antibiótico dirigido con menor efecto colateral sobre la microbiota.

La lectura interpretada se fundamenta en el conocimiento de los mecanismos de resistencia y su expresión. Para ello, es necesario conocer el fenotipo natural de cada microorganismo y los posibles mecanismos de resistencia que expresa o puede adquirir, según se exponga o no a diferentes agentes; además, aplicar las consideraciones anteriores con base en la clínica del paciente, el sitio de infección y la presencia de cuerpos extraños o infecciones asociadas a biopelícula.

También ofrece información acerca de brotes que se estén presentando y puede emplearse para estimar el impacto de los cambios en el uso de antibióticos, lo que permite determinar estrategias para el control de infecciones en unidades hospitalarias.

La información se clasifica en las categorías de susceptible, intermedio o resistente a determinado agente antimicrobiano. Sin embargo, esto se debe correlacionar con otras variables como son los parámetros de farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) que pueden predecir eficacia, si la concentración necesaria del antibiótico puede alcanzarse en el sitio de la infección.

Es por ello que, además de reportar si el microorganismo es o no susceptible, siempre debe contener la información sobre el valor de la concentración inhibitoria mínima (de su sigla en inglés, MIC), que es la concentración mínima del antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano de un determinado inóculo en condiciones estrictas de estandarización⁽¹⁾.

Para poder emplear correctamente la información, además de los parámetros anteriormente anotados, debe conocerse el fenotipo natural de los microorganismos así como el antibiótico de elección, para luego ubicarlo en el contexto de la infección y aplicar los parámetros de PK/PD.

Los antibióticos a informar

En algunas guías para el control de antibióticos se plantea el informe selectivo de fármacos activos, y aunque, inicialmente deben informarse los de primera elección para el microorganismo susceptible, debe contemplarse la posibilidad de alergias o que el microorganismo haga parte de infecciones polimicrobianas en las cuales debe utilizarse otro medicamento con actividad frente a diversos patógenos.

Definiciones

- **Sensible:** aislamiento que es inhibido in vitro por una MIC a determinado antimicrobiano a la dosis habitual y que se asocia con alta probabilidad de éxito terapéutico.
- **Intermedio:** la cepa es inhibida por una concentración de antibiótico asociado a un efecto terapéutico incierto. Incluye aislamientos cuyas MIC están cercanas a las concentraciones alcanzadas en sangre y tejidos pero su respuesta puede ser inferior a la presentada por cepas sensibles. Implica que pudiera obtenerse eficacia clínica en lugares corporales donde los fármacos se concentran o si se emplean a dosis más altas de las usuales.
- **Resistente:** aislamiento bacteriano que no logra ser inhibido in vitro por una MIC de un antibacteriano y se asocia con alta probabilidad de fracaso terapéutico con dicho fármaco.
- **Puntos de corte:** valores de halos de inhibición o de MIC que se utilizan para separar las categorías de sensible o resistente.
- **Fenotipos habituales:** aislamientos con mecanismos de resistencia cuya presencia es epidemiológicamente normal (*ver tabla 1*).
- **Fenotipos raros:** ocurren como consecuencia de la expresión de mecanismos de resistencia poco habituales, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (*ver tabla 2*).
- **Fenotipos imposibles:** son aquellos que no responden a mecanismos de resistencia conocidos y no se confirman con nuevos estudios de sensibilidad; sin embargo, si el hallazgo es reiterado debe alertar sobre posibles nuevos mecanismos de resistencia⁽²⁾.
- **Resistencia adquirida:** mecanismo que modifica el patrón natural de resistencia de una especie y es el resultado de la suma del patrón natural con el adquirido. La presencia de nuevas enzimas puede adquirirse por material genético derivado de plásmidos, transposones, integrones o fragmentos de DNA o mutaciones en sus propios genes cromosómicos.
- **Fenotipos complejos de resistencia adquirida:** comparten diferentes mecanismos de resistencia en los cuales no es fácil deducir a partir del fenotipo observado, los mecanismos involucrados y por ello, se requieren técnicas especiales. Hoy en día, debido al amplio uso de las polimixinas, han emergido los mecanismos de resistencia que por lo general se deben a la modificación de la membrana externa del lipopolisacárido; esto no puede inferirse a través del antibiograma, ya que no hay un marcador específico para ello.

MICROORGANISMO	RESISTENCIA INUSUAL
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina, linezolid
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	Vancomicina, linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Carbapenem, vancomicina, linezolid
<i>Streptococcus</i> β-hemolítico grupo A,B,C,G	Penicilina, vancomicina, linezolid
<i>Enterococcus spp.</i>	Ampicilina, linezolid
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporinas 3 ^a , carbapenem
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina alto nivel, cefalosporinas 3 ^a
Anaerobios	Metronidazol
Bacteroides	Metronidazol, amoxicilina/clavulanato, Carbapenem
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol, vancomicina

TABLA NO. 1. Fenotipos de resistencia usual

MICROORGANISMO	RESISTENCIA INUSUAL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AMP, cef. 1 ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AMP, cef 1 ^a 2 ^a , CTX, CRO, TMP/SMX
<i>Burkholderia cepacia</i>	AMP, cef 1 ^a , colistina, aminoglucósidos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Todos betalactámicos, aminoglucósidos
<i>Klebsiella spp.</i> ,	AMP
<i>Enterobacter spp. C. freundii</i>	AMP, cef 1 ^a , 2 ^a , cefoxitin
<i>Morganella morganii</i>	AMP, cef 1 ^a , 2 ^a , colistina

MICROORGANISMO	ANTIBIÓTICO
Providencia spp.	AMP, cef 1 ^a , 2 ^a , GNT, colistina
Proteus mirabilis	Colistina, nitrofurantoína
Proteus vulgaris	AMP, colistina, nitrofurantoína
Serratia marcescens	AMP, cef 1 ^a , 2 ^a , colistina
Haemophilus influenzae	Penicilina G, eritromicina, clindamicina
Grampositivos	Aztreonam, colistina
MRSA	Todos los betalactámicos
Enterococcus spp.	Penicilina, cefalosporinas
Listeria monocytogenes	Cef 3 ^a , fluoroquinolonas

TABLA NO. 2. Patrones de resistencia inusual que requieren confirmación. Abreviaturas: AMP: ampicilina, CTX: cefotaxime, CRO: ceftriaxona, cef: cefalosporinas, GNT: gentamicina.

Hoy en día, el estudio de la susceptibilidad del microorganismo al antibiótico se hace mediante microdilución en caldo con sistemas automatizados que identifican el microorganismo y permiten calcular la MIC (MicroScan, Phoenix, Vitek), además incluyen programas que categorizan los valores obtenidos. Los resultados de sensibilidad se interpretan según las normas de organismos internacionales reconocidos como *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* y *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*.

Incluso con la disponibilidad de métodos moleculares, además de identificarse hasta la especie, se puede detectar la presencia de ciertos genes de resistencia directamente desde el cultivo e incluyen: secuenciación del genoma completo, citometría de flujo, quimio-luminiscencia, espectrometría de masas, micro-ensayos, entre otros⁽³⁾.

¿Cómo se definen los puntos de corte?

Los puntos de corte que guían el tratamiento de las infecciones, se toman con base en tres criterios definidos:

- 1. Criterio microbiológico:** se basa en el estudio de un gran número de aislamientos y describe el punto que clasifica a la población bacteriana según la expresión de mecanismos de resistencia a un antibiótico determinado, sean adquiridos o seleccionados (fenotipo silvestre).
- 2. Criterio farmacodinámico:** los datos son obtenidos con base en estudios de laboratorio que incluyen modelos de infección en animales y se extrapolan a humanos. Se elige, teniendo en cuenta las concentraciones del antibiótico

calculado por los índices farmacodinámicos que predicen la eficacia in vivo.

3. Criterio clínico: derivados de estudios clínicos en humanos que comparan la evolución de la MIC del patógeno. Separan las cepas en dos grupos: aquellas donde hay alta posibilidad de éxito terapéutico y las que tienen mayor probabilidad de fracaso⁽⁴⁾.

¿Cómo se infiere la presencia de determinado mecanismo de resistencia?

La presencia de un mecanismo de resistencia específico, se detecta a través de los antibióticos marcadores quienes a su vez, permiten saber qué antibióticos no serán activos en el paciente (**ver tabla 3**). Estos fármacos son:

- **Ácido nalidíxico:** detecta enterobacterias con resistencia inicial a quinolonas por mutaciones en la DNA girasa.
- **Oxacilina:** predice la resistencia de estafilococos a los betalactámicos y de *S. pneumoniae* a la penicilina.
- **Eritromicina:** la resistencia de *S. aureus* a este antibiótico, alerta acerca de la presencia de resistencia inducible a clindamicina y siempre se debe evaluar con D-test.
- **Cefotaxime, ceftriaxona o ceftazidime:** la resistencia a estos antibióticos debe alertar sobre la presencia de betalactamasas de espectro extendido, principalmente en enterobacterias del tipo *E. coli* y *Klebsiella* spp.
- **Cefoxitina:** la resistencia frente a este medicamento por parte de enterobacterias, debe advertir sobre la producción de AmpC y de esta manera, evitar utilizar cefalosporinas u otros beta-lactámicos con potencial despresión.

MICROORGANISMO	RESISTENCIA A	INFERENCIA
Staphylococcus	Oxacilina/meticilina	Todos los β -lactámicos
Staphylococcus	Eritromicina	Evitar clindamicina
Staphylococcus	Eritromicina/clindamicina	MLSB constitutiva
<i>S. pneumoniae</i>	Oxacilina	Usar cefalosporinas
<i>Klebsiella</i> / <i>E.coli</i>	CAZ, CRO	BLEE, evitar cefalosporinas
Enterobacteria	Cefalosporina 3 ^a	β -lactamasa, evitar cef 2 ^a
Enterobacteria	Ureidopenicilina	Penicilinas
Enterobacteria	Cualquier combinación β -lactámico/inhibidor	Resistencia a la penicilina no protegida

TABLA NO. 3. Antibióticos indicadores. Abreviaturas: CAZ: ceftazidime; CRO: Ceftriaxona; Cef 2a: cefalosporina de segunda generación

Patrones de susceptibilidad y mecanismos de resistencia

El entendimiento de los patrones de susceptibilidad y los mecanismos de resistencia se hace más claro cuando se toman microorganismos según su clasificación. Es así como se separan en cocos grampositivos y bacilos gramnegativos y estos últimos, se clasifican en fermentadores y no fermentadores.

Cocos grampositivos

Staphylococcus

Betalactámicos:

1. **Penicilinas (betalactamasa clase A):** el fenotipo más encontrado en la resistencia a penicilina y ampicilina que se inhibe por los inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), pero no hidrolizan las penicilinas semisintéticas como oxacilina, ni a las cefalosporinas o carbapenem, por lo que estos pueden emplearse para tratarlos.
2. **Gen mecA:** codifica la proteína de unión a penicilina (de su sigla en inglés, PBP) PBP2a que tiene baja afinidad por los betalactámicos y confiere resistencia a meticilina y oxacilina. La presencia de esta se manifiesta por la resistencia a la cefoxitina y se traduce en resistencia a todos los betalactámicos, excepto ceftarolina y ceftobiprole. No se inhibe con inhibidores de betalactamasa ni con carbapenem. Su presencia puede ser o no, heterogénea. Cuando se expresa este patrón de resistencia puede observarse en el cultivo diferentes tamaños de las colonias bacterianas y se manifiestan como resistentes a oxacilina pero sensibles a otros betalactámicos; sin embargo, la resistencia es cruzada y no deben emplearse.

Antibióticos del grupo MLS (MLSB): macrólidos, lincosámidos y estreptograminas B.

1. **Modificación de la diana (RNA23S):** metilasas codificadas por gen *erm* y menos frecuente, gen *cfr*. Se expresa de manera constitutiva o inducible, *cMLS_B* o *iMLS_B*, respectivamente. En la última, la eritromicina induce la expresión del mecanismo por lo que debe realizarse la prueba del doble disco (D-test), que consiste en exponer la cepa a eritromicina y clindamicina con una distancia entre 15 y 20 mm y si está presente se observa un achatamiento en el halo de inhibición; también puede hacerse con microdilución en caldo. En *Staphylococcus* el fenotipo más frecuente es el inducible y se relaciona a menudo con la presencia del gen *ermA*; por otra parte, en *Streptococcus* es el constitutivo.

2. **Eflujo activo por genes *mefA*, *mefE*, *msrA*, *msrB*, *erpB*:** en *Staphylococcus* lo más frecuente es la expresión del gen *msrA*

- **Aminoglucósidos:** el fenotipo sensible es el más frecuente pero puede detectarse la presencia del gen *aac(6')-aph(2'')* y que proporciona resistencia a todos los aminoglucósidos, exceptuando la estreptomina.
- **Quinolonas:** se relaciona con la presencia de mutaciones en el blanco de la topoisomerasa IV (*GrlA* y *GrlB*) y en la DNA girasa (*GyrA* y *GyrB*). Otros menos frecuentes, por mutaciones en el gen *norA* que traduce en expulsión activa.

Las mutaciones que generan resistencia primaria son las que codifican para la topoisomerasa IV y luego el blanco secundario (DNA girasa).

La quinolona de mayor actividad contra *Staphylococcus* es moxifloxacina, seguida por ciprofloxacina. El medicamento de esta clase con menor actividad contra *Staphylococcus* es levofloxacina.

- **Glucopéptidos:** las cepas que presentan sensibilidad disminuida se denominan VISA (vancomycin-intermediate *S.aureus*) que también son menos sensibles a teicoplanina (también se denominan GISA: glycopeptide-interme-

diate *S. aureus*). Tienen expresión homogénea si la MIC es alta (8 – 16 ug/mL) o heterogénea si se encuentra entre 1-4ug/mL.

El mecanismo de resistencia obedece a la alteración en la estructura del peptidoglicano y engrosamiento de la pared que hace insuficientes las moléculas de glucopéptido e impide la unión al D-ala-D-ala; también se asocia con hiperproducción de PBP2 y/o PBP2a.

La resistencia a vancomicina (VISA: vancomycin resistant *S. aureus*) se debe a la presencia del gen *vanA* en el cual se integra el transposón 1546 y tiene el potencial de transmisión desde *E. faecalis* hacia *S. aureus*. Este gen, codifica para el cambio de D-ala-D-ala a D-ala-D-lactato o D-ala-D-serina, blancos moleculares para los que vancomicina tiene menor afinidad y por ende, permite que se continúe formando el peptidoglicano en la bacteria; puede además, transferir resistencia a otros antibióticos como trimetoprim (*drfA*), betalactámicos (*blaZ*), aminoglicósidos (*aaA-aphD*) y desinfectantes (*qacC*)⁽⁵⁾.

- **Tetraciclinas:** su resistencia se debe a las bombas de eflujo codificadas por genes *tetK* y *tetL* y a la protección ribosomal conferida por genes *tetM* y *tetO*. La resistencia a tetraciclina se debe a la presencia de *tetK* y no implica resistencia cruzada con otras como doxiciclina y minociclina, diferente de la presencia de *tetM* que sí la confiere.
- **Oxazolidinonas:** se han descrito tres tipos de resistencia. En orden de frecuencia son: mutaciones en nucleótidos del dominio V del RNA ribosomal 23S (Gly2447Thr, Thr2500Ala y Gly2576Thr); adquisición del gen *cfr* que codifica la producción de una metiltransferasa ribosómica y mutaciones en los genes que codifican las proteínas L3 y L4 de la subunidad ribosomal 50S⁽⁶⁾.

Streptococcus

***Streptococcus pneumoniae*:**

- **Betalactámicos:** los fenotipos más frecuentes son la sensibilidad a todos los del grupo pero también puede presentarse sensibilidad disminuida a penicilina y sensibilidad a cefotaxime, así como resistencia a penicilina y cefotaxime.

El disco de oxacilina de 1ug, permite diferenciar entre el fenotipo sensible y el resistente, pues es marcador de sensibilidad a los betalactámicos en los aislamientos de sistema nervioso central.

En los aislamientos extra-menígeos se emplean puntos de corte diferentes en los cuales pese a sensibilidad disminuida se pueden tratar con penicilinas. La sensibilidad disminuida y resistencia a betalactámicos está relacionada con la presencia de mutaciones en los genes que codifican las PBP (**murM**). Las más importantes son: mutaciones en PBP 1^a, 2x y 2b, PBP2b (responsables de resistencia a penicilina) y modificaciones en PBP1a PBP2x (resistencia a cefalosporinas).

- **Antibióticos del grupo MLS (MLSB):** la resistencia a este grupo se debe a la modificación enzimática del blanco en el ribosoma (gen *erm*), el más frecuente *ermB* y *ermA* que codifican para fenotipo constitutivo o inducible, bombas de eflujo codificadas por genes *mef* (**mefE, mefA, mefL**) y modificación del blanco ribosomal por mutaciones en los genes que codifican sus proteínas L4 y L22 o por alteraciones en el RNA.
- **Quinolonas:** se debe a la presencia de mutaciones en los genes que codifican la topoisomerasa IV (**parC y parE**) y la DNA girasa (**gyrA y gyrB**) y otros como bombas de eflujo.

Otros *Streptococcus*

- ***S. pyogenes*:** no se ha descrito resistencia a penicilinas. Los otros *Streptococcus* de los grupos B, C y G como los del grupo viridans, comparten mecanismos similares para *S. pneumoniae*. La sensibilidad a penicilina predice sensibilidad a cefalosporinas y carbapenem. El fenotipo de resistencia más frecuente es el MLSB mediado por el gen *erm* (TR).

Enterococcus:

Los más aislados son *E. faecalis* cuyo fenotipo usual es la susceptibilidad a la ampicilina; el aislamiento de *E. faecium* es menos frecuente y usualmente es resistente a ampicilina y vancomicina.

- **Betalactámicos:** la resistencia surge por la modificación de las PBP, hiperproducción de PBP5 o modificaciones en PBP4; menos frecuentemente, por producción de betalactamasas. Cuando esto ocurre, por lo general son resistentes a penicilinas, amino y ureidopenicilinas pero conservan susceptibilidad a imipenem y combinaciones de inhibidores de betalactamasas.
- **Aminoglucósidos:** presentan de manera intrínseca, resistencia de bajo nivel por deficiencia en el transporte; la resistencia adquirida se debe a la producción de enzimas modificadoras como acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas o fosfotransferasas que confieren resistencia de alto nivel, que no necesariamente es cruzada. Por ejemplo, la resistencia a estreptomina no confiere resistencia a los otros agentes; sin embargo, la resistencia a gentamicina sí predice al resto de los aminoglucósidos.
- **Glucopéptidos:** existen *Enterococcus* con resistencia intrínseca a vancomicina como son *E. gallinarum* (**gen-vanC-1**), *E. casseliflavus* (**gen vanC-2**) y *E. flavescens* (**vanC-3**). Se caracterizan por su susceptibilidad a la ampicilina. En cambio, la adquirida a través de los genes **vanA, vanB, vanD, vanE, vanG y vanL** ocurre en *E. faecium* y menos frecuentemente en *E. faecalis*. Para ellos daptomicina es activa.

Bacilos gramnegativos y enterobacterias

Los betalactámicos han sido el pilar del tratamiento de los bacilos gramnegativos dada su amplia disponibilidad y baja toxicidad. El principal mecanismo de resistencia presente en

estos microorganismos es el enzimático (producción de betalactamasas); también se describen alteraciones en la permeabilidad del blanco molecular y la expresión de bombas de eflujo.

Fenotipos de resistencia natural: las enterobacterias portan betalactamasa cromosómica, excepto *Salmonella* y *P. mirabilis*.

Grupo 1: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella entérica* y *P. mirabilis*. Presentan fenotipo sensible a todos los betalactámicos. *E. coli* y *Shigella* tienen betalactamasa cromosómica de clase C de Ambler que se expresa en bajo nivel y no confiere resistencia importante en la clínica.

Grupo 2. *Klebsiella spp.*, *Citrobacter koseri* y *Citrobacter amalonaticus*. Poseen resistencia de bajo nivel a aminopenicilinas y sensibilidad disminuida a ureidopenicilinas; son sensibles a cefalosporinas, monobactams, carbapenems y a las combinaciones con inhibidores de betalactamasa. También tienen resistencia debida a betalactamasa cromosomal clase A con actividad penicilinasas.

Grupo 3. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Hafnia alvei*, *Proteus vulgaris* y *P. penneri*. Tienen betalactamasa cromosomal inducible con actividad cefaloporinasa (resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación) con sensibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, monobactams y carbapenems. *Enterobacter* y *C. freundii* son resistentes a cefoxitina.

Grupo 4. *Yersinia enterocolitica*, tiene fenotipo de cefalosporinasa inducible y penicilinasas, por dos enzimas, una de clase A y otra de clase C.

Betalactámicos

- **Penicilinasas:** adquisición de betalactamasas plasmídicas de clase A, de amplio espectro y conocidas como

TEM-1, TEM-2, SHV-1. Confieren resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y sensibilidad disminuida a ureidopenicilinas. Se inhiben con cefalosporinas, monobactams y carbapenems; sin embargo, su hiperproducción puede disminuir la susceptibilidad a la asociación con los inhibidores.

- **Producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE):** inactivan o hidrolizan casi todas las cefalosporinas, excepto las cefamicinas. Mantienen sensibilidad a inhibidores de betalactamasas y carbapenem. El antibiótico marcador es la resistencia a cefalosporinas de tercera generación.
- **Betalactamasas resistentes a los inhibidores:** no son sensibles a la acción de inhibidores de betalactamasas.
- **Hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase A:** encontrado en *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *C. koseri*. Es similar al de una BLEE. Debe sospecharse si se encuentra susceptibilidad a ceftazidime y resistencia a aztreonam.
- **Hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase C y AmpC plasmídica:** confiere resistencia a todos los betalactámicos (excepto carbapenem) y son inhibidas por ácido borónico. La betalactamasa cromosómica de clase C, se expresa normalmente a bajos niveles y no se traduce en resistencia pero, cuando está hiperproducida, confiere resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, asociaciones con inhibidores, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas y eventualmente cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.

Enterobacter, *Serratia*, *Providencia*, *M. morgani* y *C. freundii* tienen betalactamasa cromosómica inducible clase C. Cuando estas bacterias se des-reprimen, presentan resistencia a carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas (con cierta actividad de cefalosporinas de cuarta generación) y monobactámicos.

- **Producción de betalactamasas AmpC de espectro ampliado:** confieren sensibilidad disminuida a todas las cefalosporinas incluyendo ceftazidima y cefepime. El patrón es indistinguible de AmpC por lo que su diferenciación debe hacerse por técnicas moleculares.
- **Carbapenemasas:** hidrolizan la mayor parte de betalactámicos, incluidos los carbapenem. Existen 3 clases de enzimas con actividad como las clase A, (ejemplo, KPC) que son sensibles a la acción del ácido clavulánico y tienen menor actividad frente a meropenem que a imipenem; clase B (metalo-betalactamasas como VIM o IMP), que no tienen actividad frente a aztreonam y son inhibidas con EDTA y clase D, oxacilinasas OXA-48⁽⁷⁾.

Aminoglucósidos

El mecanismo de resistencia más importante es la inactivación enzimática de las cuales existen 3 enzimas: acetiltransferasas (AAC), fosfotransferasas (APH) y nucleotidiltransferasas (ANT). Para inferir el mecanismo por fenotipo, idealmente se debieran informar todos los aminoglucósidos en el antibiograma (no se hace rutinariamente) incluyendo al menos amikacina, gentamicina y tobramicina.

La resistencia enzimática tiene dos mecanismos: producción de una o varias enzimas que inactivan el antibiótico (AAC, APH y ANT) o presencia de metiltransferasas (ArmA, Rmt o Npm). Ambos mecanismos confiere una resistencia de alto nivel.

AAC(2') confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, netilmicina y neomicina.

AAC(6') confiere sólo resistencia leve a tobramicina

Patrones:

- Resistencia a estreptomina: APH(3'')
- Resistencia a Kanamicina y neomicina : ANT(3''), APH(3')-I

- Resistencia a gentamicina: AAC(3)-I
- Cepa sensible a amikacina y gentamicina, intermedia o resistente a tobramicina, debería interpretarse con sensibilidad intermedia a amikacina ya que puede tratarse de producción de la enzima AAC(6')
- Disminución de sensibilidad sólo a gentamicina, producción de AAC(3)-I
- Resistencia a gentamicina y disminución de sensibilidad a tobramicina, interpretarse como sensibilidad intermedia a tobramicina por presencia de enzima ANT(2'')

Fluoroquinolonas

debido a que su actividad es inhibir las topoisomerasas, tanto la II o DNA girasa, como la topoisomerasa IV, los mecanismos de resistencia se deben a las mutaciones en los genes de dichas enzimas, conocidos como genes *gyrA* y *gyrB* en la DNA girasa, y *parC* y *parE* en la topoisomerasa IV. También existen otros mecanismos menos frecuentes que son las mutaciones de las porinas, el lipopolisacárido y la presencia de bombas de eflujo, todos estos se asocian con resistencia de bajo nivel, pero se incrementa cuando se asocian con mutaciones en las topoisomerasas. Por lo general se deben a resistencias por plásmidos (PMQR), mediada por genes *qnr*.

En los gramnegativos, la DNA girasa es la primera diana para las quinolonas, están en una región de la enzima QRDR (*quinolone resistance-determining region*, de su sigla en inglés), las alteraciones en QRDR afectan tanto la DNA girasa como la topoisomerasa IV y están asociadas a un incremento de la MIC a todas las quinolonas. La primera mutación en un QRDR de DNA girasa se ve reflejada en la resistencia a ácido nalidíxico, y otra mutación afectará al resto de las fluoroquinolonas, por lo tanto la resistencia es cruzada y una vez se encuentra resistencia a una, se debe considerar al resto de ellas.

Bacilos gramnegativos no fermentadores

Las tres especies de bacilos gramnegativos no fermentadores (BGN NF) más importantes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*, con frecuencia son multirresistentes ⁽⁸⁾.

Pseudomonas aeruginosa tiene resistencia intrínseca a diversos fármacos y gran capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia a través de mutaciones. Su membrana externa tiene poca permeabilidad, pero el mecanismo más importante es la capacidad de expulsar distintos antibióticos mediante bombas de eflujo como MexAB-OprM (betalactámicos, tetraciclinas, fluoroquinolonas). Tiene betalactamasa cromosómica inducible tipo AmpC cuya producción basal no afecta a los betalactámicos, pero su desrepresión parcial o total aumenta la MIC a los mismos.

Puede tener betalactamasas plasmídicas como TEM y OXA que afectan a piperacilina, manteniendo la actividad de ceftazidime, cefepime, aztreonam y carbapenem. Se describen otras plasmídicas o cromosómicas, como PER-1 que se inhibe por ácido clavulánico e inhibe a ceftazidime, cefepime, aztreonam y tircarcilina. Las tipo OXA confieren resistencia a piperacilina, ceftazidima, cefepime y aztreonam pero no carbapenem. Tienen carbapenemasas tipo metaloenzimas que hidrolizan penicilinas, ceftazidima, cefepime, carbapenem pero aztreonam se mantiene estable.

La porina más abundante es OprF, la OprD es específica de carbapenem, la reducción en la expresión de OprF tiene poco efecto sobre la MIC, pero si se pierde OprD confiere resistencia a imipenem y disminución de sensibilidad a meropenem sin afectar otros betalactámicos. La resistencia a los aminoglicósidos se debe a la inactivación por enzimas modificadoras (ANT2''-I, AAC6'-II), alteración de la permeabilidad y bombas de eflujo. La resistencia a fluoroquinolonas se debe a las mu-

taciones en DNA girasa y topoisomerasa IV, alteraciones en la permeabilidad o sobreexpresión de bombas de eflujo.

Acinetobacter baumannii tiene una membrana poco permeable, poco número de porinas cuyo tamaño además es pequeño. Por lo general es resistente a la mayoría de betalactámicos. Porta AmpC que confiere resistencia a betalactámicos, y las betalactamasas más descritas con las tipo OXA de clase molecular D, inactivan aminopenicilinas y cefalotina. Aunque los carbapenem tienen buena actividad, tiene oxacilinasas que pueden hidrolizarlos, así como carbapenemasas clase B tipo IMP. También tienen enzimas modificadores de aminoglucósidos, igualmente la resistencia a quinolonas se asocia con mu-

taciones en *gyrA* y *parC* así como sobreexpresión de bombas de expulsión.

Stenotrophomonas maltophilia: su membrana externa es poco permeable y le confiere resistencia intrínseca a diversos fármacos, esto se debe al bajo número de porinas, pero también a la presencia de bombas de eflujo activas. Tiene una betalactamasa cromosómica L-1 dependiente de Zn⁺² con actividad penicilinasas, y una betalactamasa cromosómica L-2 con actividad cefalosporinasa e hidroliza aztreonam, es susceptible a inhibidores de betalactamasas. Tienen enzimas modificadoras de aminoglucósidos como AAC⁶-I que inactiva tobramicina y amikacina. La resistencia a quinolonas se debe a las mutaciones de **gyrA** y **parC**.

Referencias

- (1) Alós JI, Rodríguez-Baño J. ¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(10):737-741.
- (2) Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(6):375-385.
- (3) March-Rosselló GA, Bratos-Pérez MA. Antibiograma rápido en microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(1):61-68.
- (4) Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:391-408.
- (5) Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science* 2003;302:1569-1571
- (6) Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1570-2.
- (7) Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(9):638-645.
- (8) Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(6):304-312.

En un paciente adulto con enfermedad tromboembólica venosa no provocada, ¿debe buscarse cáncer oculto?

Carlos José Atencia Flórez

Internista, Universidad de Antioquia

Docente Departamento de Medicina Interna

Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Introducción

El año 2017 marcó el 150 aniversario de la publicación del Doctor Armand Trousseau *Conferencias en Medicina Clínica* (Traducción al español de *Clinique Medicale de LHotel-Dieu de Paris*, 1891). En su conferencia número 95, *Phlegmasia Alba Dolens*, revisó tres casos de pacientes con trombosis venosa quienes desarrollaron posteriormente cáncer.

Desde ese entonces y durante un siglo, los clínicos nos hemos preguntado si un paciente con enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) debe ser evaluado para un cáncer oculto y más aún, si el pronóstico del paciente se puede modificar si se detecta y diagnostica cáncer. ¿Es esta asociación producto de la observación del Dr. *Trousseau*, correcta? Hoy es frecuente escuchar en las rondas clínicas de medicina interna del síndrome de *Trousseau* y hemos enseñado que la trombosis venosa no provocada puede ser el heraldo de un cáncer oculto. La presente revisión narrativa de la literatura se ocupará de analizar críticamente las bases científicas que sustentan esta afirmación.

Trombosis y cáncer

Después de 90 años de la publicación de Trousseau, en 1951, se publicó en *Annals of Internal Medicine* un estudio descriptivo de 88 pacientes con ETEV no provocada y los autores encontraron que en un seguimiento de 1,3 años, sin un grupo control establecido, del 6 al 12% de estos pacientes manifestaron síntomas que condujeron al diagnóstico de cáncer. Estos estudios, sin embargo, no se diseñaron para determinar si la tamización y detección de un cáncer oculto en un estadio temprano permitiría un tratamiento curativo del cáncer, ni hasta qué punto la detección podría reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con esta enfermedad.

Para guiar las decisiones de los clínicos en la tamización de cáncer oculto y aconsejar a sus pacientes, es necesario conocer estimativos precisos de la prevalencia de cáncer oculto en el periodo de seguimiento de los pacientes con ETEV no provocada. La **tabla 1** resume la prevalencia de punto de 7 estudios prospectivos en 5,2% a un año (intervalo de confianza 95% de 4,1 – 6,5%). La prevalencia de cáncer en población general es muy similar a la reportada para cáncer oculto en estos estudios de tamización después de ETEV no provocada.

Retos clínicos en ayudas diagnósticas

En un paciente adulto con enfermedad tromboembólica venosa no provocada, ¿debe buscarse cáncer oculto?

AUTOR DEL ESTUDIO (AÑO)	PACIENTES CON CÁNCER, N	TOTAL DE PACIENTES, N	PROPORCIÓN
Carrier (2010)	2	50	0.04
Carrier (2015)	33	853	0.03
Jara-Palmonares (2015)	4	49	0.08
Rieu (2011)	4	32	0.12
Robin (2016)	21	392	0.05
Rodina (2012)	1	40	0.02
Van Doormaal (2011)	36	585	0.06

TABLA NO. 1. Prevalencia de cáncer durante un periodo de 12 meses en pacientes con ETEV no provocada

Tamización básica vs. tamización extendida

El primer elemento que confunde al clínico para tomar la decisión de la tamización es la variabilidad de las intervenciones que se comparan en los estudios. En este punto no sobra aclarar que en todos los estudios siempre se ha comparado una tamización básica (historia clínica y exploración cuidadosa, pruebas hepáticas, creatinina, hemoleucograma y radiografía de tórax) y una extendida (que incluye lo básico descrito previamente y se adicionan imágenes: ecografía abdominal, tomografía de abdomen y pelvis o tomografía de emisión de Positrones -PET). Así, en un estudio de 2008, Carrier y colaboradores compararon el tamizaje básico vs. tamizaje básico más TAC de abdomen y pelvis y encontraron que la prevalencia del cáncer oculto era de 6,1% al momento del diagnóstico o inmediatamente después de la ETEV no provocada e incrementaba a 10% en los 12 meses siguientes.

Los cánceres se detectaron con mayor frecuencia en los primeros 6 meses del tamizaje extendido y fueron cánceres

de ovario, páncreas e hígado. Este estudio no se diseñó específicamente para detectar diferencias en la mortalidad. Además, otros estudios (3 en total) utilizando la estrategia de tamización básica en comparación con estrategia de tamización extendida con tomografía de abdomen y pelvis, mamografía y PET para un seguimiento de 2,5 años, no permitieron confirmar los resultados del estudio de Carrier (5.0% vs 3.7% en diagnóstico de cáncer y 8.3% vs 7.6% en mortalidad global, respectivamente)

Un estudio prospectivo con asignación aleatoria, publicado en 2015 en *New England Journal of Medicine* (Estudio SOME), reclutó 854 pacientes con ETEV no provocada y comparó por primera vez una tamización básica asociada a tamización de cáncer (según las recomendaciones de las diversas guías de práctica clínica de la *American Cancer Society*, *US Preventive Services Task Force* y *the National Comprehensive Cancer Network*) contra tamización básica más tomografía de abdomen y pelvis. Esta comparación fue muy acertada, ya que las guías en general recomiendan una tamización para pacientes de acuerdo con los factores de

riesgo, edad y género. El desenlace primario se evaluó a un año y era el diagnóstico de cáncer oculto no detectado. La prevalencia global del diagnóstico de cáncer fue de 3.9% (33/845) y los resultados no revelaron diferencias en el diagnóstico de cáncer oculto nuevo (3.2% vs 4.5%) en los no detectados en el seguimiento (29% vs 26%), en el tiempo al diagnóstico del cáncer (4.2 meses vs 4.0 meses) ni en la mortalidad asociada (1.4% vs 0.9%). Con esto se evidenciaba que la tamización en cáncer funcionaba tanto en población general como en población con ETEV no provocada, a pesar de la baja prevalencia global de cáncer en el estudio. Finalmente, Vas Es y colaboradores en un meta-análisis de pacientes individuales (n= 2316) de todos los estudios anteriores y otros no citados para un total de 10 estudios, encontraron que la prevalencia de cáncer aumentó linealmente con la edad, siendo 7 veces más alta en mayores de 50 años que en los menores de esta edad (OR = 7.1; IC 95% = 3.1 – 16), con una prevalencia del 10% en mayores de 80 años. Además, se detectó cáncer oculto en uno de 20 pacientes con ETEV no provocada. La tamización extendida (que incluía tomografías y marcadores tumorales) detectó dos veces más cáncer que la estrategia de tamización básica (OR = 2.1; IC 95% = 1,2 – 3,4), pero esta diferencia no se sostuvo hasta los 12 meses (OR = 1,4; IC 95% = 0,89 – 2,1). Esta revisión demuestra, finalmente, que a pesar de que la tamización extendida inicialmente detecta mayor número de cánceres que la tamización limitada, esto no necesariamente se traduce en mejores desenlaces clínicos o de supervivencia. Esto en parte puede ser debido a que la diferencia en la incidencia de cáncer sólido detectado en estadio temprano (TNM I o II) en la estrategia de tamización extendida (8/17 casos) y la estrategia de tamización básica (16/46 casos) no fue estadísticamente significativa (p = 0.3). Otra explicación argumenta que, ninguno de los estudios se ha realizado con un poder suficiente para detectar diferencias en la mortalidad asociada al cáncer con un seguimiento promedio de 2,5 años.

Balance riesgo-beneficio

Los estudios de tamización extendida no son inocuos. Pueden detectar falsos positivos, incrementar los costos en salud (un estudio británico demostró que esta estrategia incrementó el gasto en salud 500 libras por paciente año), exponer al paciente a complicaciones relacionadas con el procedimiento (una tomografía expone al paciente de radiación de 10 – 20 mSv) y llevarlo a experimentar ansiedad por el resultado. En este sentido, otro elemento en la decisión clínica debe partir de un cuidadoso equilibrio entre el riesgo potencial y los beneficios reales de la tamización extendida para cáncer oculto en pacientes con ETEV no provocada. La tasa de falsos positivos es particularmente alta con la tomografía de emisión de positrones (PET-TC), con la cual por cada cáncer detectado mediante esta técnica a tres pacientes se les realizaban biopsias innecesarias. En el estudio SOME se pudo determinar que el número de exámenes necesarios a realizar (NNP, Number Needed to Perform) con esta técnica para encontrar 1 cáncer es de 27. Como contraargumento, el PET-TC tiene un alto valor predictivo negativo (95%, mucho más altos que la tomografía y la ecografía) y permite darle al clínico y al paciente un parte de tranquilidad.

Guías de práctica clínica

La versión más reciente de la guía de práctica clínica del Colegio Americano de Médicos del Tórax (*American College of Chest Physicians - ACCP*) no da una recomendación específica para tamización para cáncer oculto en pacientes con ETEV no provocada. Por su parte, las guías del Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado en Salud (*National Institute Clinical for Health Care Excellence – NICE*) del Reino Unido, sugiere que todos los pacientes diagnosticados con ETEV no provocada debe realizarse una historia clínica y un examen físico enfocado, radiografía de tórax, exámenes básicos de laboratorio, uroanálisis; y adicionar TAC de abdomen y pelvis y mamografía para mujeres y

En un paciente adulto con enfermedad tromboembólica venosa no provocada, ¿debe buscarse cáncer oculto?

pacientes mayores de 40 años. Las guías publicadas por Khorana y colaboradores sugieren la realización de:

1. Estrategia de tamización básica (incluyendo pruebas hepáticas) para los pacientes con ETEV no provocada y
2. Si el paciente no tiene actualizado su esquema de tamización en cáncer basado en riesgos específicos relacionados con edad, género y factores de riesgo (para cáncer de cérvix uterino, mama, próstata y colon), realizar una tamización acorde.

Comentario final

Volviendo al reporte inicial del doctor Trousseau: el primer paciente “se veía extremadamente pálido y tenía una apariencia general

caquética”, el segundo paciente “tenía síntomas gastrointestinales que sugerían una úlcera” y el tercer paciente “fue intervenido quirúrgicamente por un cáncer testicular antes del inicio de la trombosis venosa”. Como es evidente, los pacientes reportados en 1891 no tenían claramente una ETEV no provocada.

Y, ¿qué pasó con el caso del mismo Doctor Trousseau? De acuerdo con los registros médicos, él desarrolló una ETEV en miembros superiores y predijo su propia muerte, la cual, ocurrió 6 meses después a causa de un cáncer gástrico. Algunos reportes sugieren que el primer signo de cáncer no fue la trombosis en miembro superior ocurrida el primero de enero de 1867, sino, las varias semanas de dolor abdominal que le precedieron. Esperamos que ahora, 150 años después de Trousseau, nuestros pacientes se beneficien de una detección más temprana de su cáncer, sin que esto signifique efectos adversos para pacientes sanos.

Referencias

- Trousseau A Bazire PV Lectures on Clinical Medicine; Delivered at the LHotel –Dieu Paris London New Sydenham Soc 1868.
- Ackerman R, Estes J. Prognosis in Idiopathic Thrombophlebitis. *Ann Intern Med.* 1951; 34:902-10.
- Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004;2: 884-9.
- Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:81-91.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008;149:323-33.
- Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R et al (2011) Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 9(1):79–84
- Van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2017;167:410-7.

Estudio de la anemia desde el laboratorio

José Domingo Torres Hernández

Médico internista y hematólogo.

Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia

Introducción

La anemia es una causa muy frecuente de consulta médica y constituye un problema de salud pública global. Una aproximación sistemática desde el laboratorio facilita la obtención de un diagnóstico apropiado y rápido.

El punto de corte exacto para definir la anemia es elusivo. Se basa en estudio de poblaciones y varía según el género y la raza. El punto de corte de la hemoglobina fluctúa entre 13 a 14.2 g/dL en los hombres y 11.6 a 12.3 g/dL en las mujeres. Estudios de poblaciones grandes sugieren que los niveles de hemoglobina de los afroamericanos son 0.8 g/dL inferiores, debido quizás a la alta frecuencia de α -talasemia en esta población. Por convención, nosotros adoptamos los valores de hemoglobina recomendados por la Organización Mundial de la Salud de 12g/dL en las mujeres adultas y 13g/dL en los hombres adultos y 11 g/dL en las mujeres embarazadas.

Durante la pubertad, las mujeres alcanzan los niveles de adulto de la hemoglobina pero los hombres continúan el incremento de la hemoglobina debido a los andrógenos hasta los 18 años de edad. Esta diferencia de 1 a 1.5g/dL entre los hombres y las mujeres en la edad adulta persiste hasta alrededor de los

70 años de edad cuando empieza a disminuir el valor de la hemoglobina en los hombres de tal modo que a los 90 años de edad los valores de hemoglobina son equiparables.

Además de la anamnesis y del examen físico, el hemograma completo incluyendo el **recuento de reticulocitos, el extendido de sangre periférica** y de manera eventual el **estudio de médula ósea (M.O.)**, son herramientas valiosas para la aproximación al diagnóstico de la anemia.

Parámetros de laboratorio básicos

El Recuento de reticulocitos, como marcador de la producción de glóbulos rojos, proporciona información esencial para direccionar la investigación inicial de la anemia. Se pueden medir por citometría de flujo pero la presencia de eritoblastos o de detritus celulares disminuye la precisión diagnóstica y los métodos manuales, más accesibles, son muy buena alternativa.

Cuando el recuento de reticulocitos se informa como porcentaje, necesita ajustarse por el número total de glóbulos rojos presentes. Esta corrección se efectúa multiplicando el

recuento de reticulocitos por el hematocrito del paciente dividido por el hematocrito ideal apropiado para la edad y el sexo. Se suele efectuar una segunda corrección dividiendo este valor por factor de corrección que varía entre 1.0 y 2.5 según la intensidad de la anemia y se conoce como Índice de Producción Reticulocitaria (IPR). Esta corrección no es necesaria cuando el recuento de reticulocitos se reporta en número absoluto o cuando es convertido a un número absoluto al multiplicar el porcentaje por el número de glóbulos rojos (en eritrocitos/ μL).

En ausencia de anemia, el recuento absoluto de reticulocitos normal es entre 25,000 y 75,000/ μL . En presencia de anemia, un recuento de reticulocitos absolutos $< 75,000/\mu\text{L}$ o $\text{IPR} < 2$ indica un proceso "hipoproliferativo". Un recuento absoluto de reticulocitos $> 100,000/\mu\text{L}$ o $\text{IPR} > 2$ indica hemólisis o una respuesta eritropoyética apropiada a la pérdida de sangre aguda. Recuentos de reticulocitos entre 75,000 y 100,000/ μL requieren interpretación en el contexto de otros datos clínicos disponibles que incluyen la severidad de la anemia.

$$\text{IPR} = \frac{\% \text{ reticulocitos} \times \left[\frac{\text{Hto paciente}}{\text{Hto ideal}} \right]}{\text{Factor de corrección}}$$

HEMATOCRITO PACIENTE	FACTOR DE CORRECCIÓN
45	1.0
35	1.5
25	2.0
15	2.5

Volumen Corpuscular Medio y Ancho de Distribución de Eritrocitos. Los equipos automatizados proveen información respecto al tamaño, la forma y el contenido de hemoglobina de los eritrocitos. Los dos parámetros más útiles para clasificar la anemia son el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución de eritrocitos (ADE). En menor medida, la hemoglobina corpuscular media (HCM).

El VCM se informa en femtolitros (fL) y refleja el tamaño promedio de los eritrocitos. El ADE es una medida de anisocitosis o de variación en el tamaño de las poblaciones de eritrocitos. Cuando el recuento de reticulocitos se combina con el VCM y el ADE el diagnóstico diferencial se puede estrechar (**ver tabla 1**).

VCM, ADE	RECuento DE RETICULOCITOS < 100,000 / ML	RECuento DE RETICULOCITOS > 100,000 / ML
Bajo, normal	Anemia de enfermedad crónica	
Normal, normal	Anemia de enfermedad crónica	
Alto, normal	Anemia aplástica, alcoholismo, quimioterapia	Enfermedad hepática crónica
Bajo, normal	Anemia por deficiencia de hierro	Enfermedad de células falciformes
Normal, alto	Anemia por deficiencia temprana de hierro, folato o vitamina B12 – mielodisplasia	Enfermedad de células falciformes
Alto, alto	Deficiencia de folato o vitamina B12 mielodisplasia	Anemia hemolítica inmune

TABLA NO. 4. Aproximación al diagnóstico de la anemia del adulto: combinación de reticulocitos y parámetros eritrocitarios. Abreviaturas: VCM, volumen corpuscular medio; ADE, ancho de distribución de eritrocitos.

Clasificación de las anemias

Hay dos sistemas de clasificación de la anemia, según el mecanismo de producción y de acuerdo con el tamaño del eritrocito o volumen corpuscular medio (VCM). Según el mecanismo de producción se clasifica en hipoproliferativa vs. hemolítica. El recuento de reticulocitos es la guía fundamental de esta clasificación. El otro sistema de clasificación se basa en que el tamaño de los hematíes puede diferenciar etiologías potenciales de anemia. Según el VCM se clasifica en anemia microcítica (VCM < 80 fL), normocítica (80-100 fL) y macrocítica (VCM > 100 fL)

La anemia microcítica refleja defectos en la síntesis de la hemoglobina. La deficiencia de hierro, el secuestro de hierro (anemia de la inflamación), la talasemia y la anemia sideroblástica (defectos de la síntesis del Heme) producen hematíes pequeños o microcitos. Hay dos etiologías generales de anemias macrocíticas:

defectos de la membrana del glóbulo rojo y defectos de la síntesis del DNA. Los defectos de la membrana del glóbulo rojo ocurren en el contexto de enfermedad hepática o hipotiroidismo. Los glóbulos rojos macrocíticos en esta situación tienden a ser redondos en el extendido de sangre periférica. En contraste, los defectos en la síntesis del DNA (como los que se ven en la anemia megaloblástica) muestran una macrocitosi oval prominente.

Una causa común de anemia macrocítica facticia es la reticulocitosis secundaria a hemólisis pues los reticulocitos tienen un VCM de 160fL. Es por esta razón que en los análisis de evaluación de la anemia que proponemos más adelante recomendamos excluir la sub-clasificación de las anemias hemolíticas según el tamaño de los glóbulos rojos o VCM.

Aproximación sistemática desde el laboratorio para la evaluación de la anemia

En primer lugar recomendamos clasificar la anemia en hipoproliferativa o regenerativa.

1. Anemia hipoproliferativa

La anemia “hipoproliferativa”, esto es, con reticulocitos bajos, se subclasifica según el VCM en microcítica, normocítica o macrocítica.

a) Anemia microcítica: se deben considerar las siguientes posibilidades:

- **Anemia por deficiencia de hierro:** reviste mucha importancia porque es la más frecuente. El diagnóstico se establece con niveles de ferritina por debajo de 30 $\mu\text{g/L}$. Además el Fe sérico, el índice de saturación de la transferrina y el contenido de hemoglobina reticular están disminuidos, mientras que la transferrina y la capacidad total de fijación del hierro se aumentan. El hemograma puede mostrar trombocitosis, la velocidad de sedimentación es normal, el ADE elevado y el extendido de sangre periférica exhibe microcitos hipocrómicos (*ver figura 1, imagen A*)
- **Anemia de enfermedad crónica:** hasta un 30% de las anemias por enfermedad crónica son microcíticas y un 70% son normocíticas. Por lo general, los niveles de hemoglobina cursan entre 7 a 11 g/dL. Se caracteriza por anemia normocítica con reticulocitos bajos; con el tiempo, la anemia se vuelve más severa con índices microcíticos. Aunque la ferroquinética se utiliza para diferenciarla de la deficiencia de hierro, los valores se solapan y no son discriminatorios por completo. Lo más constante es la ferritina normal o alta con valores por encima de 60-100 $\mu\text{g/L}$, el Fe sérico es bajo, la transferrina y la capacidad total de fijación del hierro son normal bajo. En la mayoría de condiciones se encuentra elevación de la veloci-

dad de sedimentación y la proteína C reactiva. La presencia de signos y síntomas de enfermedad infecciosa, inflamatoria o neoplasia maligna orientan hacia este tipo de anemia.

- **Anemia sideroblástica:** poco frecuente, se caracteriza por la presencia de sideroblastos en “anillo” los cuales son eritroblastos con hierro mitocondrial en exceso que rodea el núcleo, más de la tercera parte del núcleo, formando un anillo en más del 15% del total de precursores eritroides. Requiere aspirado de médula ósea con coloraciones de hierro para su diagnóstico (*ver figura 1, imagen B*). Puede ser congénita o adquirida secundaria a medicamentos.
- **Talasemias:** inusual; en las formas graves o mayores los valores de hemoglobina son < 6 g/dl pero los que llegan a la vida adulta (la forma intermedia, menor o rasgo), los valores fluctúan entre 9 y 12 g/dL. En el frotis de sangre periférica, los hematíes son muy hipocrómicos y microcíticos, lo más llamativo es la presencia de diancitos o células en “blanco de tiro” (*ver figura 1, imagen C*). El punteado basófilo es variable. Hay eritroblastos circulantes en intensa anisopoiquilocitosis. El VCM es por lo general < 70 fL y la HCM está reducida.

A pesar de que los reticulocitos están elevados, poco en relación con el grado de anemia, la clasificamos en este subgrupo de anemias por la intensidad de la microcitosis. El diagnóstico de la β talasemia se efectúa con la electroforesis de hemoglobina en donde se observa elevación tanto de Hb A2 > 3.5% (entre 4-7%) como de la Hb F. Si se trata de $\beta 0$ talasemia la Hb A está ausente. Por el contrario, en la α -talasemia la electroforesis de hemoglobina es normal por lo que el diagnóstico requiere estudios de biología molecular.

- b) **Anemia normocítica:** siempre se debe iniciar su análisis descartando la deficiencia de hierro dada su alta frecuencia porque en estadios tempranos esta anemia es normocítica y por la eventualidad que esté asociada con otra deficiencia. Asimismo, se debe considerar la posibilidad de anemia por enfermedad crónica que, como se dijo antes, es normocítica en el 70% de casos y es la segunda en frecuencia. Si no co-

responde a ninguna de estas, se procede a sub-clasificar la anemia con reticulocitos bajos o hipoproliferativa normocítica en anemias con falla medular primaria o secundaria.

El primer caso hace referencia a insuficiencia en la producción de eritrocitos debida a un trastorno propio de la M.O., se caracteriza porque en el hemograma se evidencian otras citopenias, inclusive pancitopenia (neutropenia y trombocitopenia). Las enfermedades de la M.O. que pueden producir este tipo de anemia son la aplasia, la mieloptisis y la mielodisplasia.

La anemia por falla medular secundaria consiste en la disminución de la producción de glóbulos rojos ocasionada por enfermedades extramedulares; bien sea enfermedades del riñón, del hígado o endocrinas.

Anemia hipoproliferativa normocítica por falla medular secundaria

- **Anemia por enfermedad renal crónica:** usualmente es normocítica a no ser que curse con deficiencia de hierro u otras vitaminas. El recuento de reticulocitos es bajo y el extendido de sangre suele ser normal pero en casos raros se puede observar equinocitos. La creatinina suele estar elevada por encima de 2 g/dL.
- **Anemia asociada con enfermedad del hígado:** suele ser normocítica pero algunas veces puede tener macrocitosis leve. El frotis de sangre es normal aunque puede mostrar acantocitos y dianocitos. Debido a que la anemia es multifactorial no es raro encontrar datos de laboratorio compatibles con deficiencia de hierro, folatos y aún hemólisis.
- **Anemia asociada con trastornos endocrinos:** el hipopituitarismo, hipotiroidismo, enfermedad de Addison y el hipogonadismo suelen cursar con anemia leve normocítica normocrómica con reticulocitos bajos. Por lo usual los valores de hemoglobina no son inferiores a 8 g/dL. Si el hipotiroidismo es autoinmune puede encontrarse ane-

mia macrocítica en particular si cursa con deficiencia de vitamina B12, folatos o hemólisis coexistente. Por el contrario, anemia microcítica puede ocurrir si hay deficiencia de hierro concomitante debido a la menorragia que se observa en el mixedema. La anemia es más severa y ocurre en estadios más tempranos en los pacientes con nefropatía diabética comparada con pacientes con falla renal de otras causas

Anemia hipoproliferativa normocítica por falla medular primaria

- **Aplasia medular:** el hemograma muestra anemia normocítica o con macrocitosis leve acompañada por neutropenia y trombocitopenia, esto es pancitopenia que hace sospecharla. El diagnóstico se establece con la biopsia de M.O. en la que hay disminución severa del tejido hematopoyético por debajo del 30%.
- **Mieloptisis:** la anemia mieloptísica es una anemia normocítica que ocurre cuando el espacio medular normal es infiltrado y reemplazado por células no hematopoyéticas o anormales. La M.O. es susceptible de invasión por tumor, granuloma o fibrosis y además enfermedades por almacenamiento de lípidos. La presencia de dacriocitos (**ver figura 1, imagen D**) en el extendido de sangre periférica orienta hacia la mieloptisis como también las formas inmaduras de la serie mielóide y eritroide (promielocitos, metamielocitos, mielocitos y eritroblastos), fenómeno conocido como reacción leucoeritroblástica. La resonancia magnética puede demostrar áreas de señal anormal consistentes con infiltración medular.

Su diagnóstico requiere la demostración en la biopsia de M. O. de tumores hematológicos (leucemias, linfoma o mieloma), tumores sólidos metastásicos, enfermedades granulomatosas (tuberculosis, histoplasma), mielofibrosis primarias o secundarias y células de Gaucher, entre otros.

- **Mielodisplasia:** puede producir anemia hipoproliferativa normocítica pero con más frecuencia macrocítica, se desarrollará en el siguiente ítem.
- c) Anemia macrocítica.** Se subclasifica según la presencia o no de maduración megaloblástica. El extendido de sangre periférica es muy importante porque puede determinar con un valor predictivo positivo del 97% la maduración megaloblástica que ocurre en la M.O. Con al menos uno de los siguientes 3 criterios se establece la maduración megaloblástica en el extendido de sangre periférica: 1- Presencia de macrocitos ovoides o macroovalocitos; 2- Presencia de macropolicitos (neutrófilos con 6 o más segmentos); 3- Más del 5% del total de neutrófilos con 5 segmentos. Un VCM muy alto, > 110 fL, puede también tener el mismo significado.

La megaloblastosis refleja alteración en la síntesis del DNA de las células hematopoyéticas y por lo tanto puede observarse pancitopenia. Además, hay eritropoyesis inefectiva y hemólisis intramedular por lo que puede encontrarse hiperbilirrubinemia indirecta, elevación de la deshidrogenasa láctica y disminución de la haptoglobina. En esta situación es crítico el recuento de reticulocitos para diferenciar la anemia megaloblástica, que es hipoproliferativa, de la anemia hemolítica. En ausencia de maduración megaloblástica en la M.O., los macrocitos que se aprecian en el frotis de sangre son redondos.

La maduración megaloblástica estrecha el diagnóstico diferencial de las anemias macrocíticas a 4 alternativas en su presencia y otras 4 posibilidades en su ausencia

Anemia hipoproliferativa macrocítica con maduración megaloblástica

Comprende las siguientes alternativas:

- **Anemia por deficiencia de vitamina B12:** se observan no solo macrocitos sino también macroovalocitos y neu-

trófilos hipersegmentados. Cuando la anemia es muy severa, puede haber marcada poikilocitosis con dacriocitos y eritrocitos fragmentados. El diagnóstico se establece con la medición de los niveles de vitamina B12, valores < 200 pg/mL soportan el diagnóstico pero hay limitaciones de laboratorio significativas en la medición de la cobalamina por lo que valores por encima de este punto de corte no excluyen el diagnóstico y se debe contemplar el escenario clínico en cada caso. Si la sospecha es alta se recomienda la medición del ácido metilmalónico o un tratamiento de prueba.

- **Anemia por deficiencia de ácido fólico:** la deficiencia de folatos también induce anemia hipoproliferativa macrocítica con maduración megaloblástica, su diagnóstico se establece con valores de folato sérico < 4 ng/mL pero también existen limitaciones de laboratorio en su medición debido a los cambios de sus niveles en suero con la ingesta de alimentos.
- **Anemia megaloblástica inducida por medicamentos:** drogas que afectan la síntesis del DNA como metotrexate, azatioprina, hidroxiurea, zidovudina, sulfas y anticonvulsivantes entre otros, producen anemia megaloblástica con los cambios característicos enunciados.
- **Mielodisplasia:** la presentación como anemia aislada es infrecuente y en la mayoría de veces se encuentra acompañada de neutropenia y/o trombocitopenia. Además de su condición hipoproliferativa expresada con el recuento de reticulocitos disminuido, el extendido de sangre orienta rápidamente al diagnóstico pues este se basa en criterios morfológicos consistentes con la maduración megaloblástica y los cambios displásicos. Así, desde la sangre se observan macro-ovalocitos, neutrófilos hipogranulares e hipolobulados con trastornos de la segmentación del tipo de células de pseudo-Pelger-Huet y plaquetas gigantes o hipogranulares (**ver figura 1, imagen F**).

Aunque el extendido de sangre es muy sugestivo del diagnóstico, no es concluyente y es preciso realizar un

aspirado de M.O. en el que se documenta cambios displásicos en al menos 10% de los precursores medulares en una o más líneas —eritroide, mieloide y megacariocítica; o demostración de sideroblastos en “anillo” o presencia de blastos. De modo simultáneo se debe descartar deficiencia de vitamina B12 y folatos, infección VIH, deficiencia de cobre, abuso de alcohol, efectos adversos de medicamentos y enfermedades autoinmunes como el lupus, pues estas entidades pueden inducir los cambios mielodisplásicos ya referidos.

Anemia hipoproliferativa macrocítica sin maduración megaloblástica

Pertencen a esta categoría la aplasia medular, la anemia asociada con hepatopatía y el hipotiroidismo que ya fueron presentadas antes pues pueden ser tanto normocíticas como macrocíticas. El abuso de alcohol también puede inducir anemia hipoproliferativa macrocítica

2. Anemia regenerativa (hemolítica)

El diagnóstico de certeza de las anemias hemolíticas se establece en dos pasos: primero, por la demostración de hemólisis y segundo, por la determinación de la causa específica.

Evitamos sub-clasificar la anemia hemolítica (con reticulocitos altos) según el VCM porque puede llevar a la confusión, así que proponemos el siguiente análisis (**ver figura 3**):

Determinación de la presencia de anemia hemolítica: en forma sistemática, debe demostrarse hemólisis antes de emprender cualquier otro estudio. La anemia acompañada de signos de destrucción aumentada y producción eritrocitaria acelerada es indicativa de hemólisis. La reticulocitosis con hiperbilirrubinemia, deshidrogenasa láctica alta y haptoglobina disminuida confirman el proceso

hemolítico. El diagnóstico diferencial de reticulocitos alta es la hemorragia aguda; las deficiencias de hierro, folato o vitamina B12 en suplementación y eventualmente la mieloptosis en la que puede haber reticulocitosis transitoria por desplazamiento.

Determinación de la causa específica. Después de demostrar hemólisis se aborda el problema de la etiología específica de la anemia hemolítica. Para este efecto se han propuesto varias clasificaciones que apuntan hacia la fisiopatología (adquiridas vs. heredadas, intracorpúsculares vs. extracorpúsculares, intravasculares vs. extravasculares) pero no son satisfactorias para el médico clínico.

Los exámenes más costo-efectivos para estudiar la anemia hemolítica son el extendido de sangre periférica y la prueba de *Coombs* directo. Con base en la información recogida en la historia clínica y los resultados de estas dos pruebas, se puede clasificar la anemia hemolítica en cinco categorías:

- El diagnóstico es claro por la exposición obvia a agentes infecciosos, físicos o químicos. Es el caso por ejemplo de los pacientes que consultan por fiebre y escalofríos; se presentan con anemia, ictericia y esplenomegalia; y provienen de área malarica. El primer examen que realiza el médico es una gota gruesa (hemoparásitos) para confirmar la malaria. No es necesario efectuar prueba de *Coombs* ni ninguna otra prueba.
- Pacientes con hemólisis y prueba de *Coombs* directa positiva orientan hacia la anemia hemolítica inmune.
- Pacientes con hemólisis cuyo extendido de sangre muestra esferocitos (ver figura 1, imagen G) y la prueba de *Coombs* directa es negativa son portadores de esferocitosis hereditaria. La fragilidad osmótica aumentada y la historia familiar ayudan a confirmar el diagnóstico. Se debe saber que la anemia hemolítica autoinmune puede cursar con esferocitos en el extendido de sangre periférica por lo que la fragilidad osmótica está aumentada.

- Pacientes con hemólisis, prueba de coombs negativa y otras alteraciones morfológicas eritrocitarias en el frotis de sangre periférica: drepanocitos (ver figura 1, imagen H), eliptocitos, esquistocitos (**ver figura 1, imagen I**), dianocitos que sugieren enfermedad de células falciformes, eliptocitosis hereditaria, anemias hemolíticas microangiopáticas y talasemias u otras

hemoglobinopatías respectivamente. La electroforesis de hemoglobina es la base del diagnóstico de la enfermedad de células falciformes y las otras hemoglobinopatías. El frotis de sangre periférica es suficiente para soportar el diagnóstico de la anemia hemolítica microangiopática y la eliptocitosis hereditaria.

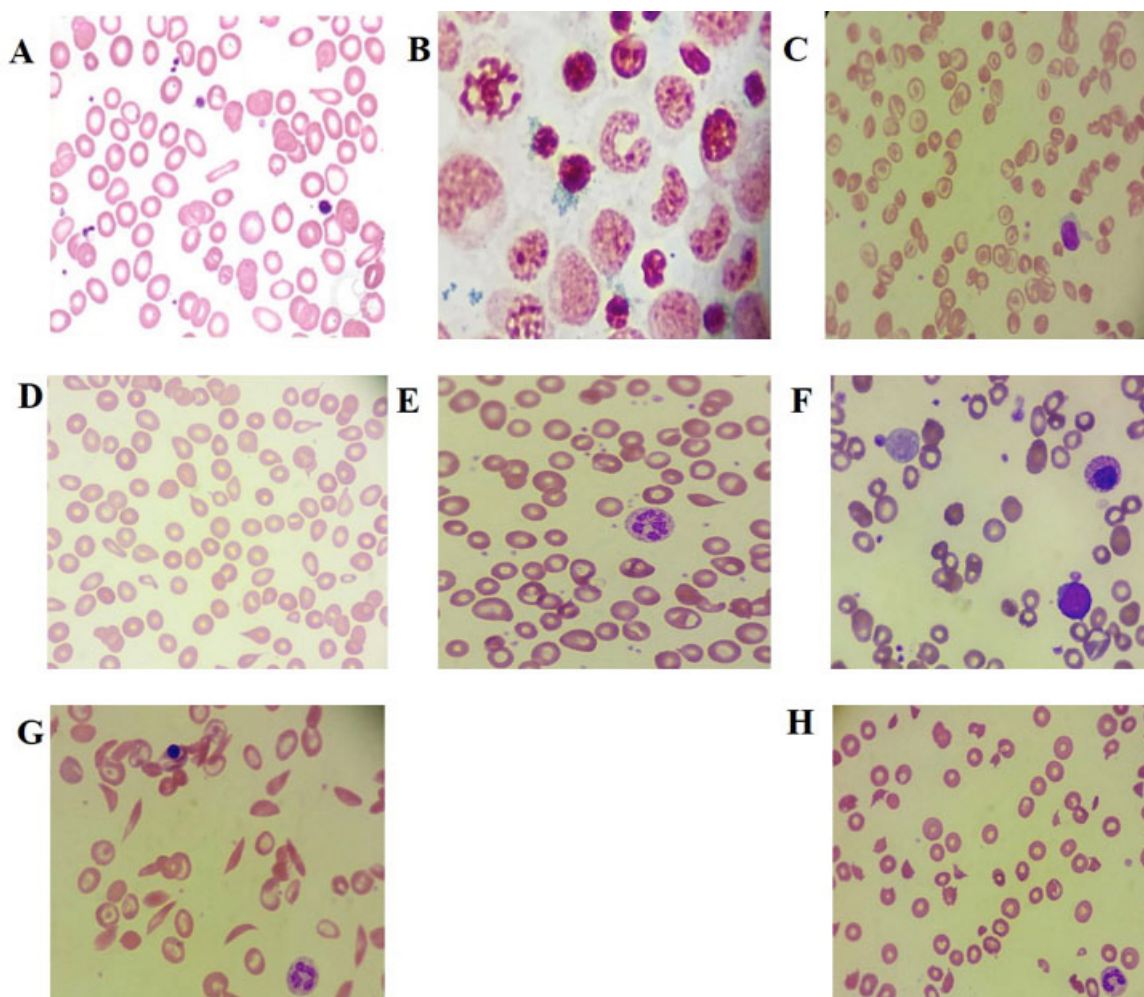


FIGURA 1. Alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos en distintos extendidos de sangre periférica (cortesía: laboratorio hematología adultos UdeA): A) Microcitos hipocrómicos; B) Sideroblastos; C) Dianocitos; D) Dacriocitos; E) Macro-ovalocitos; F) Esferocitos; G) Drepanocitos; H) Esquistocitos

- Pacientes con hemólisis sin alteraciones morfológicas específicas y prueba de negativa. En estos casos es necesario solicitar toda la batería de exámenes disponibles como electroforesis de hemoglobina, fragilidad osmótica, desnaturalización por calor para las hemoglobinas inestables, evaluación de déficit de piruvato kinasa y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, además, exámenes para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna. Si todos los resultados son normales es difícil establecer el diagnósti-

co y se requeriría de investigaciones especializadas para demostrar una deficiencia enzimática eritrocitaria rara.

Este último abordaje propuesto es más satisfactorio en la práctica pues abarca los elementos clínicos, se fundamenta inicialmente apenas en dos pruebas (extendido de sangre periférica y prueba de *Coombs* directa) y apunta hacia las principales y más frecuentes etiologías.

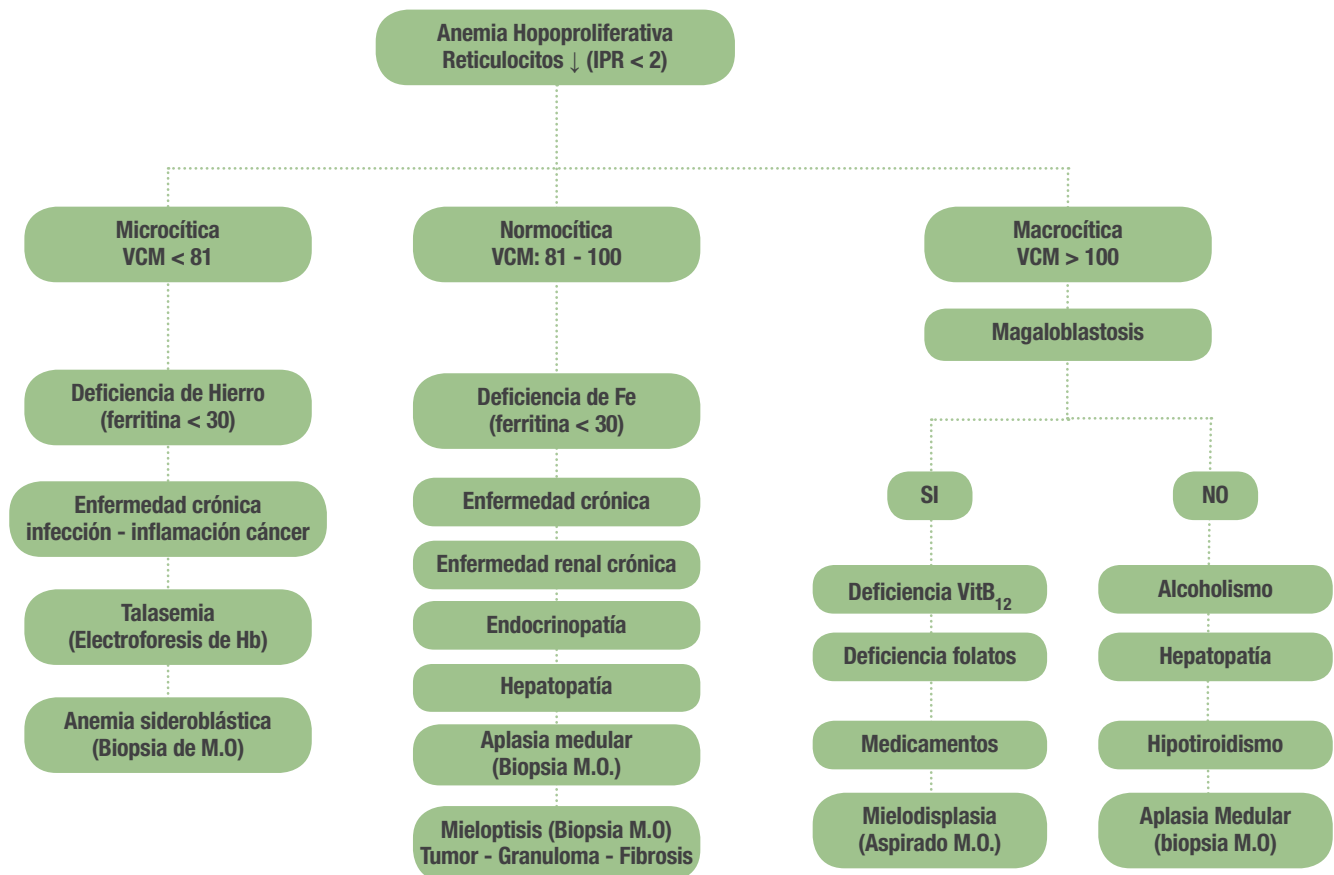


FIGURA 2. Diagnósticos diferenciales en anemia hipoproliferativa. Construcción propia.

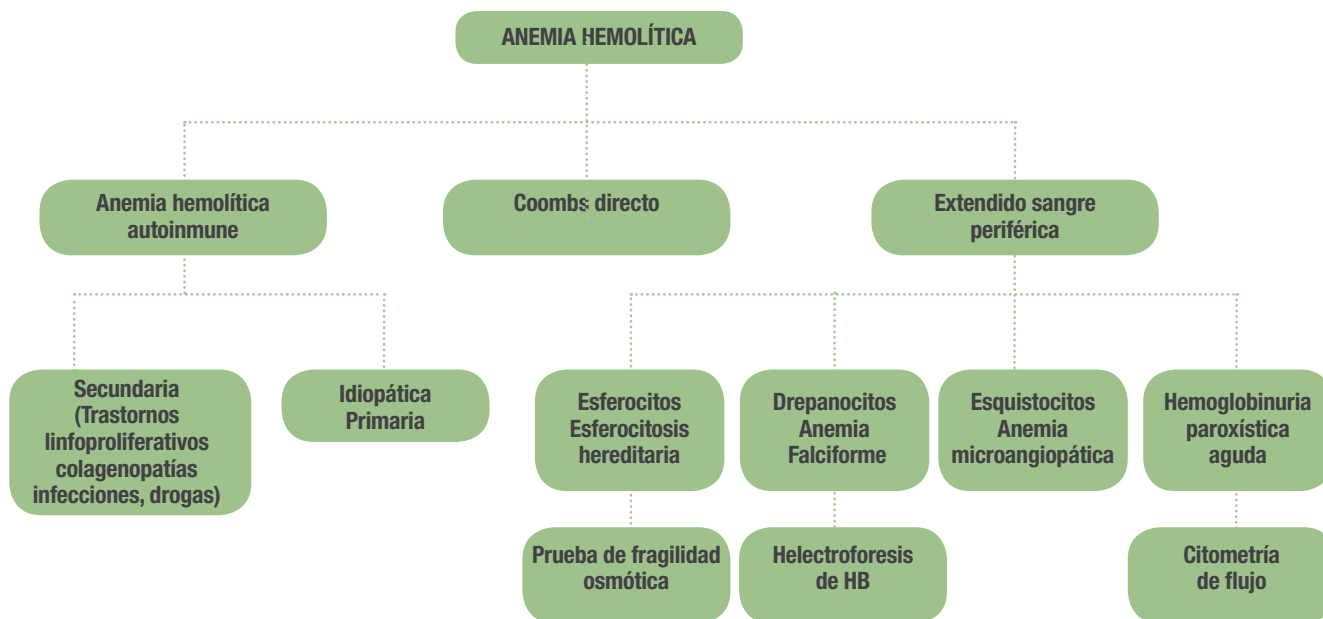


FIGURA 3. Diagnósticos diferenciales en anemia hemolítica. Construcción propia.

Referencias

- Marks P. Approach to anemia in the adult. En: Hoffman R, Benz E, Silverstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. (eds). Hematology Basic Principles and Practice, Editorial: Elsevier Saunders, 6° edición, Philadelphia, 2013; pp:418-426.
- Bain BJ, A.C.P. F.R., F.R.C.Path. Diagnosis from the Blood Smear. N Engl J Med 2005; 353:498-507
- Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. Med Clin N Am 2017; 101:263–284
- Keel SB and Mohandas N. Acquired underproduction anemias. American Society of Hematology. Self-Assessment Program. Textbook, 6th edition, Washington DC, 2016; pp: 117-138

Interpretación de la densitometría ósea

Alejandro Román-González

Profesor sección Endocrinología y Diabetes,
Departamento Medicina Interna, Universidad de Antioquia.
Internista Endocrinólogo
Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Carlos Alfonso Builes Barrera

Profesor sección Endocrinología y Diabetes,
Departamento Medicina Interna,
Universidad de Antioquia.
Internista Endocrinólogo
Hospital Universitario San Vicente Fundación.

La densitometría ósea por absorción dual de rayos x (DXA) es, a la fecha, la prueba indicada para el diagnóstico de osteoporosis. Mide el contenido mineral óseo por unidad de área (g/cm^2) y se enfoca en medir la densidad mineral ósea (DMO) en sitios que son más propensos a fracturas. Es un método rápido, seguro, con baja radiación, casi 10 veces menos que una radiografía de tórax (entre 1 y 10 μSv la DXA vs 50 μSv en los rayos x de tórax) y permite hacer el diagnóstico y seguimiento del paciente con baja masa ósea y osteoporosis.

La DXA se procesa a través de un computador. El equipo utiliza radiaciones ionizantes, generando dos haces de rayos x con alta y baja energía: uno es absorbido por las partes blandas y el otro por el hueso. Detecta la absorción de cada uno de ellos al atravesar el paciente y con la información se calcula la DMO del hueso explorado mediante un proceso matemático para obtener la densidad por unidad de superficie (DMO en g/cm^2) en cada subsector de la región ósea explorada. Los tiempos de exploración van entre los 2 y 5 minutos por cada área evaluada. Su precisión, evaluada como coeficiente de variación, se calcula en 0.5% para exploraciones in vitro y entre el 1-2% según sector anatómico en exploraciones in vivo. Actualmente la DXA está incluida en el plan de salud.

La DXA informa sobre la densidad mineral del hueso, pero no sobre la arquitectura de dicho hueso, lo cual condiciona que la técnica no permita diferenciar osteoporosis y osteomalacia (defecto de la mineralización como sucede en déficit severo de vitamina D). La DMO es diferente en cada localización, existiendo únicamente una correlación relativa entre los resultados de los diferentes puntos de medición, esto significa que una DMO aporta información básicamente de la localización donde se realizó y que para controles posteriores debe usarse esta misma. Los resultados de la DMO deben valorarse en términos de predicción del riesgo de fractura, siendo la densidad ósea el principal determinante del riesgo de fracturas, aunque existen otros factores de riesgo de fractura no asociados a la DMO. Por esto, aunque la DXA presenta alta especificidad, su sensibilidad de forma aislada para predecir fracturas es baja. Por ende, es poco útil en pruebas de tamización en población sin factores de riesgo.

Las mediciones se realizan en el esqueleto axial, en la columna lumbar (vértebras L1, L2, L3, L4; a veces se omite L1 por interferencias con región costal inferior), y en el esqueleto apendicular: epífisis femoral proximal, donde se distinguen tres regiones: cuello, trocánter y triángulo de *Ward*; siendo la mejor medición en el cuello femoral.

La región lumbar informa sobre el estado del hueso trabecular, la región del cuello femoral informa del estado del hueso cortical y el antebrazo del hueso cortical. Las regiones medidas se denominan ROI (regiones óseas de interés). Se debe seguir un protocolo muy estricto al medirlas y, sobre todo, al valorar una evolución con nuevas densitometrías óseas, pues si no se ha medido exactamente lo mismo, los resultados no son comparables.

La radiología simple, requiere una pérdida de masa ósea de aproximadamente 30% para ser percibido, ya que los signos característicos como el remarque de corticales, trabeculación vertical o resorciones subperiósticas pueden verse afectados por la dureza del rayo x.

La densitometría ósea es una técnica diagnóstica que tiene 3 objetivos principales:

- Confirmar o descartar el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis.
- Valorar el riesgo de fractura.
- Monitorizar los cambios óseos (fisiológicos o por una acción terapéutica).

Los principales factores determinantes de la resistencia ósea a la fractura son la densidad mineral, la geometría y la microarquitectura. La DMO justifica el 75 al 80% de la resistencia efectiva de los huesos y es la que mide la DXA.

Indicaciones para la Densitometría Ósea

Está indicada en mujeres mayores de 65 años o en aquellas menores de 65 con factores de riesgo, especialmente con historia familiar de osteoporosis, uso de esteroides por más de 3 meses, bajo peso (índice de masa corporal menor de

19) o la presencia de condiciones asociadas a reducción de la masa ósea como sucede en la menopausia precoz, hipogonadismo, el hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo primario grave o el hipercortisolismo endógeno. Se recomienda hacer en hombres mayores de 70 años o en menores con condiciones relacionadas con reducción de masa ósea similar a las mujeres. Se debe hacer en todo paciente adulto que tenga fractura por fragilidad independiente de la edad.

Factores que identifican a las personas que deben ser evaluados por osteoporosis:

Factores de riesgo mayores: edad mayor 65 años, fractura por compresión vertebral, fractura por fragilidad después de los 40, antecedentes familiares de fractura osteoporótica (especialmente fractura de cadera de la madre), terapia sistémica con glucocorticoides de > 3 meses de duración, síndrome de malabsorción, hiperparatiroidismo primario, propensión a caer, osteopenia aparente en radiografía simple, hipogonadismo y menopausia temprana (antes de los 45).

Factores de riesgo menores: artritis reumatoide, antecedentes de hipertiroidismo clínico, terapia anticonvulsivante crónica, baja ingesta de calcio en la dieta, tabaquismo (más de 20 cigarrillos/día o más de 15 paquetes/años), consumo excesivo de alcohol, consumo excesivo de cafeína, índice de masa corporal <19, pérdida de peso > 10% a los 25 años y terapia crónica con heparina.

Interpretación de la densitometría

En 1994, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud adaptó la definición de osteoporosis para que el diagnóstico se hiciera de forma cuantitativa sobre mediciones óseas y antes que aparecieran las fracturas óseas. El uso de estos umbrales diagnósticos tomando el T-score divi-

de a la población en cuatro categorías: normal, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis severa.

El T-score evalúa al paciente comparado con mujeres entre 20 y 40 años. De acuerdo al número de desviaciones estándar (DE) que se aleje se clasificará como normal hasta -1 (DE), baja masa ósea u osteopenia entre -1 y -2.5 (DE) y osteoporosis -2.5 (DE) en adelante. Si además de tener T score menor de -2.5, tiene fractura por fragilidad se clasificará como osteoporosis severa y en algunas clasificaciones también incluyen como severa a aquellos pacientes con T -score menor a -3.5 (DE).

Por cada desviación estándar que disminuye el T-score de la masa ósea, el riesgo relativo de sufrir una fractura aumenta aproximadamente en 1.5–2 veces.

El Z-score compara a la paciente con población de su misma edad, esto permite establecer si el sujeto ha tenido una mayor pérdida que la esperada para su edad y sugiere una pérdida ósea acelerada como sucede en las causas secundarias cuando el Z-score es menor de -2.

El tipo de hueso que predomina en columna es el trabecular -que es metabólicamente más activo- en donde se refleja más rápidamente el cambio estrogénico de la menopausia y los efectos del tratamiento médico antiresortivo u osteoformador.

Otro de los sectores explorados es el antebrazo (radio y cúbito), y puede ser una alternativa si no pueden utilizarse las mediciones de columna o de cadera. En la columna lumbar se utiliza el resultado promedio de varias vértebras, que pueden ser del sector L1-L4 o L2-L4. Si una de estas vértebras está alterada (fractura, espondiloartrosis, etc.), se debe elegir un sector libre de alteraciones. Deben valorarse al menos dos vértebras contiguas. En el tercio proximal del fémur, las regiones clínicamente recomen-

das son el cuello de fémur y el área total de cadera (sector que recoge el cuello, el trocánter, la región intertrocantérea y el sector superior de diáfisis). En el antebrazo se valora el sector distal del radio o el tercio medio de la diáfisis. En pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo cobra utilidad la evaluación del antebrazo (con composición de hueso cortical cercana al 90%).

El hallazgo de osteoporosis mostrará la mejor correlación con el riesgo de fractura en el mismo sitio donde fue encontrado. Se considera que hay una relación directa entre menor densidad ósea y mayor riesgo de fractura, así como se ha encontrado entre los valores de colesterol y el riesgo de infarto del miocardio. A esto se le debe sumar la edad, porque a mayor edad, aún con igual valor de T-score tendrá mayor riesgo de fractura. Una mujer de 50 años con T-score de -2.5 tiene una probabilidad de fractura a 10 años cercana al 10%, mientras que una mujer de 70 años con igual T-score tendrá una probabilidad cercana al 20%.

Para realizar el análisis en columna se requiere mínimo la medición de dos vértebras consecutivas y debe evaluarse el cambio de T-score entre una vértebra y otra, porque cuando es mayor de 1 desviación estándar se debe buscar la presencia de artefactos o aplastamiento vertebral que explique un valor falso alto. La comparación de los valores debe hacerse con estudios hechos en el mismo equipo para así tener mejor poder de comparación y realmente saber si ha ganado masa ósea (se considera ganancia cuando supera más de 3% o 4% en la DMO en cuello femoral y columna respecto a la previa o que supere la variación estándar esperada del equipo usado). El control de la densitometría no debe hacerse antes de un año a no ser que se tenga una sospecha de pérdida ósea acelerada como sucede en pacientes bajo terapia con esteroides. En pacientes estables bajo terapia podría hacerse un control cada año y medio a dos años.

Metas de tratamiento en osteoporosis

Se busca que el paciente no tenga fractura y que además la densidad mineral ósea no caiga más allá del coeficiente de variación del equipo. Por esto, es importante que la densitometría de control se haga en el mismo sitio, con el mismo aparato e idealmente por el mismo técnico. Si hay ganancia ósea se considera mucho mejor.

Errores habituales en la interpretación de la DXA

Interpretar resultados de columna tomando sectores alterados. La presencia de cambios degenerativos crónicos, escoliosis, fracturas vertebrales, etc., influyen en las mediciones e induce a un error diagnóstico.

Interpretar individualmente la densidad de masa ósea regional de cada vértebra. Se debe usar el T-score promedio de la zona más amplia y morfológicamente indemne.

Valorar el Z-score y no el T-score para el diagnóstico en adultos. Utilizar el Z-score en sustitución del T-score puede conducir a subestimar situaciones de fragilidad ósea y sólo debe utilizarse para diagnóstico en edades pediátricas.

Comparar densitometrías efectuadas con diferentes equipos de medición. Es importante que las densitometrías se realicen con el mismo modelo de densitómetro y la misma técnica de exploración.

Causas que modifican los resultados de la DXA

Extrínsecas: se incluyen todas las causas externas capaces de aumentar la densidad de las partes a valorar como la

presencia de medallas, fajas, clips metálicos, haber ingerido días antes un medio de contraste gastrointestinal o tabletas de calcio.

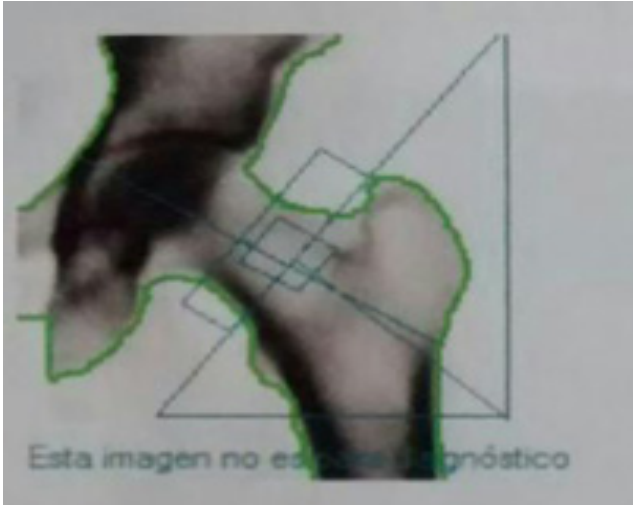
Intrínsecas: hay que tener en cuenta los procesos artrósicos que esclerosan las superficies, o que forman osteofitos densos, incrementan los valores de masa ósea. En mayores de 70 años es más fiable la medición femoral que la lumbar. Lo mismo cabe decir cuando existen varios aplastamientos vertebrales, donde se presentan valores lumbares muy elevados.

FRAX

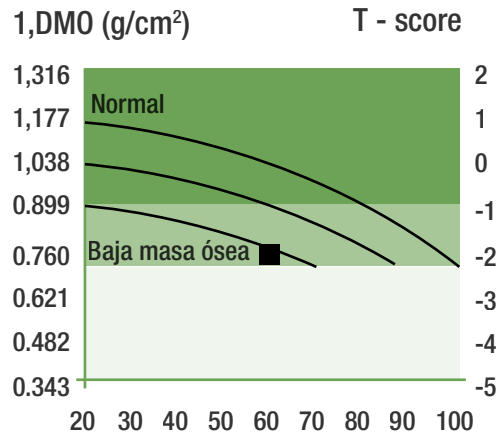
El FRAX es una escala de riesgo que orienta al clínico en la posibilidad de fractura a 10 años que tiene el sujeto evaluado. Esta herramienta combina los factores de riesgo asociados con el valor de la densidad ósea del cuello femoral para establecer una escala de riesgo individual. El algoritmo FRAX (*The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool*) permite calcular el riesgo absoluto de fractura de cadera y fracturas osteoporóticas mayores combinando edad, talla, peso, factores de riesgo clínico y masa ósea. Los modelos de FRAX fueron realizados con cohortes de población europea, norte americana, asiática y australiana, sin embargo, puede hacerse la búsqueda específica de FRAX Colombia para tener una mejor aproximación.

Cuando el FRAX para fractura mayor (columna, antebrazo, cadera u hombro) en cualquier sitio es igual o mayor de 20 o en cuello femoral es mayor de 3 se considera que hay aumento del riesgo y justificaría iniciar tratamiento farmacológico con bisfosfonatos, además del aporte adecuado de calcio y vitamina D.

La utilidad del FRAX es en pacientes con osteopenia y no cambia la decisión de iniciar tratamiento en pacientes que ya tienen T score en rango de osteoporosis.

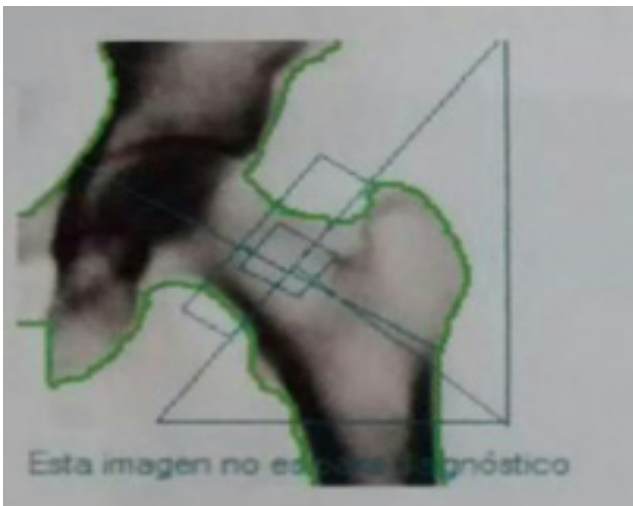


FÉMUR IZQUIERDO: CUELLO (DMO)



REGIÓN	DMO g/cm ²	AJ %	AJ T-SCORE	AE %	AE Z-SCORE
Cuello	0,708	68	-2.4	82	-1.1
Total	0,757	75	-2.0	85	-1.0

FIGURA 1. Densitometría ósea de un paciente con osteopenia. El valor de L4 debe ser excluido del análisis porque daría un falso normal el conjunto de L1-L4. Hay osteopenia L1-L3 y cuello femoral. En este caso el FRAX y el TBS son útiles.



PROBABILIDAD DE FRACTURA EN 10 AÑOS *

Fractura Osteoporótica Importante ** 5,8%	Fractura de Cadera 1,6%
Población	México
Factores de riesgo	Ninguna
Filtros de NOF/ISCD	Ninguna

Basado en DMO del cuello de Femur (arriba). * La posibilidad de fractura en 10 años puede ser menor de lo indicado si el paciente ha recibido tratamiento. ** Fractura osteoporótica importante: columna vertebral, antebrazo, cadera u hombro.

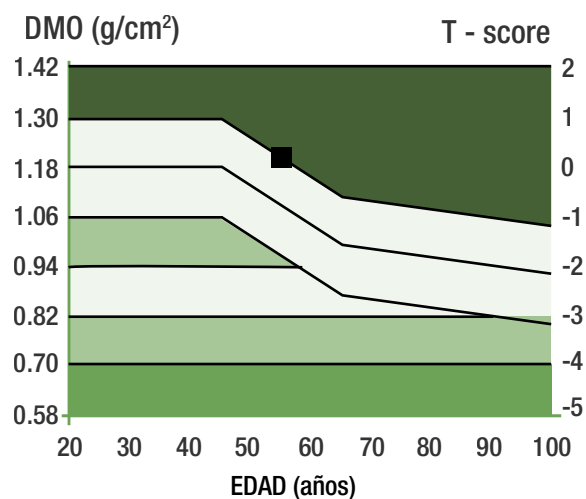
FRAX es una marca registrada del Centro de Osteopatías metabólicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de heffield, entidad colaboradora de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

FIGURA 2. Ver texto para su interpretación. En este caso el paciente con osteopenia y FRAX bajo, no amerita uso de bisfosfonatos.

COLUMNA AP DENSIDAD OSEA

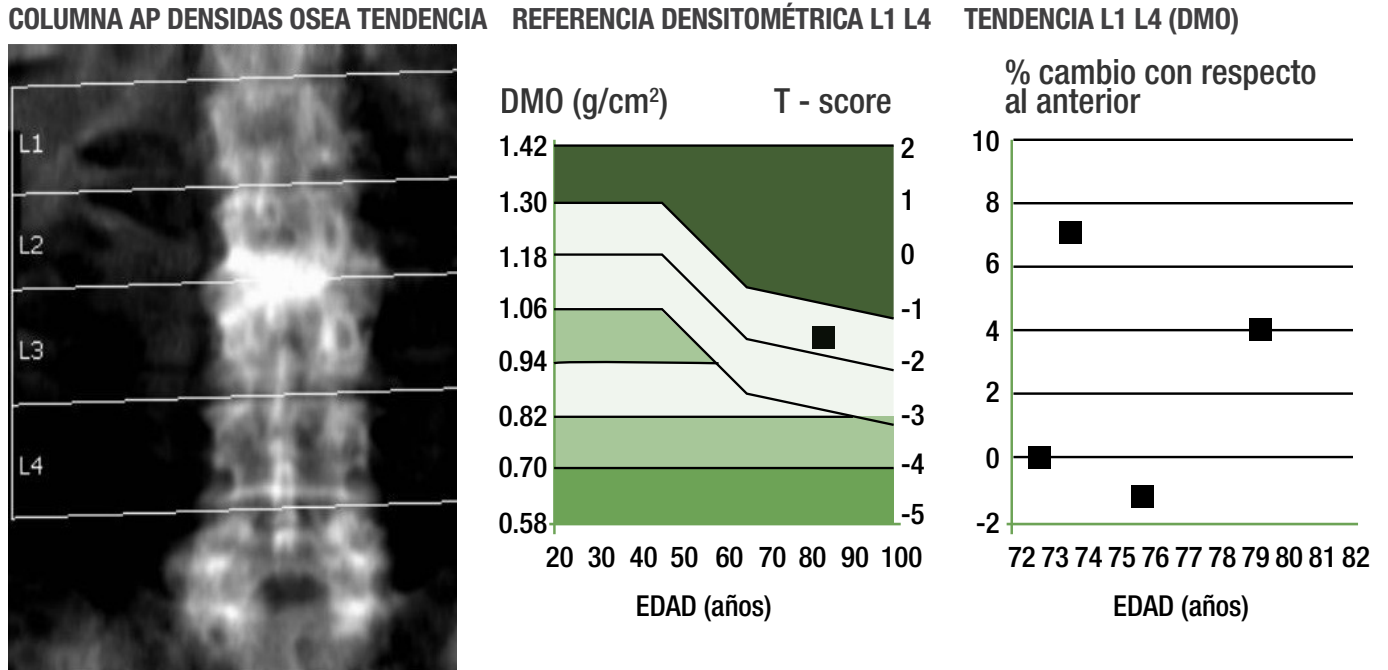


REFERENCIA DENSITOMÉTRICA L1 - L4



REGIÓN	DMO g/cm ²	%	T-SCORE	%	Z-SCORE
L1	1,193	106	0,5	115	1,3
L2	1,172	98	-0,20	106	0,6
L3	1,200	100	0,0	109	0,8
L4	1,260	105	0,5	114	1,3
L1 - L2	1,181	101	0,1	111	0,9
L1- L4	1,209	102	0,2	111	1,0

FIGURA 3. Densitometría ósea. Nota: se prefiere no incluir aquí a L1 (interferencias costales)



REGIÓN	DMO g/cm ²	%	T-SCORE	%	Z-SCORE
L1	0,802	71	-2,7	88	-0,9
L2	1,096	91	-0,9	112	1,0
L3	1,128	94	0,6	115	1,3
L4	0,898	75	-2,5	92	-0,7
L1 - L2	0,950	82	-1,8	101	0,1
L1 - L3	1,019	87	-1,3	108	0,6
L1 - L4	0,985	83	-1,6	103	0,2

FIGURA 4. Densitometría ósea: se prefiere no incluir aquí a L2-L3 (aplastamiento vertebral).

En el año 2000, se estableció un consenso en una conferencia de Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos que definió osteoporosis como “un trastorno esquelético caracterizado

por un compromiso de la resistencia ósea que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura. La resistencia ósea refleja la integración de dos características principales:

densidad ósea y calidad ósea. La calidad ósea es difícil de evaluar hoy en día en práctica clínica. Una herramienta útil disponible en nuestro medio es el TBS (Vide infra).

TBS

El TBS (Trabecular bone score) es una medida que orienta a la calidad del hueso, evaluando de forma indirecta su microarquitectura obtenida a través de las diferentes escalas de grises en las imágenes de la columna obtenidas en la densitometría. Valores más bajos orientan a una arquitectura deteriorada que puede llevar a un mayor riesgo de fractura aun cuando los parámetros de DXA no se encuentren en rango de osteoporosis.

La DMO por si sola es insuficiente para determinar la resistencia ósea y desde el punto de vista técnico, tiene la limitación de ser una medición plana (mide el área proyectada por el hueso en un plano de dos dimensiones) y no volumétrica y además, no diferencia entre los compartimientos cortical y trabecular

El TBS es un índice que evalúa la microarquitectura ósea en conjunto con la medición habitual de la densitometría. De esta última imagen, analiza las variaciones de la intensidad de cada pixel, estimando así la microarquitectura independientemente de la DMO.

El TBS se correlaciona fuertemente con el número de trabéculas y su conectividad y negativamente con el espacio entre las trabéculas. Es decir que un valor alto de TBS significa que la microarquitectura ósea es densa, bien conectada con pequeños espacios entre trabéculas. Por el contrario, un valor bajo TBS significa que la microarquitectura del hueso es incompleta y mal conectada, con amplios espacios entre trabéculas. Los valores de clasificación del TBS son los siguientes:

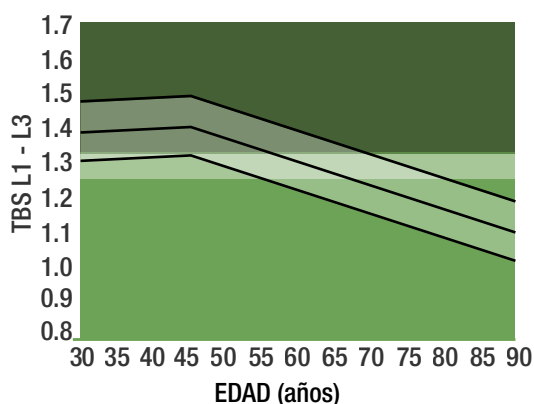
- ≥ 1.35 Micro arquitectura normal
- $\geq 1.2 - < 1.35$ micro arquitectura parcialmente deteriorada
- < 1.2 micro arquitectura degradada

La investigación en fracturas vertebrales de L. Del Río y S. Di Gregorio ejemplifica la utilidad clínica del TBS, en pacientes con fracturas vertebrales. Veintiún pacientes (17%) con fracturas vertebrales tenían una DMO normal, sin embargo, sólo siete de ellas tenían un TBS normal. Por ende, aplicando las dos evaluaciones el porcentaje de falsos negativos disminuyó al 5.6% (7/124 pacientes). El TBS vertebral también discrimina los pacientes con fracturas de la cadera.

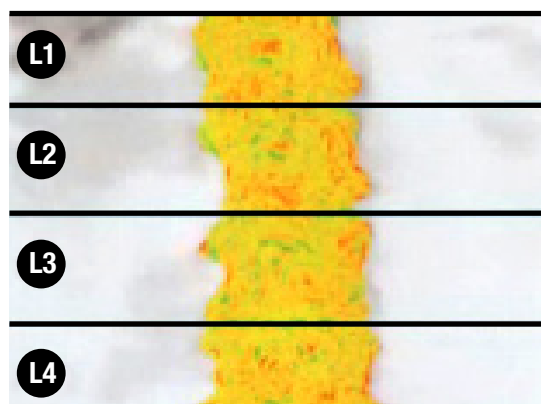
GRÁFICO DE REFERENCIA DE TBS

Población de referencia América Latina

TBS L1 - L3: 1,380



CARTOGRAFÍA DE TBS



REGIÓN	TBS	TBS T-SCORE	TBS Z-SCORE	DMO	DMO T-SCORE
L1	1,314	-	-	0,866	-2,2
L2	1,356	-	-	0,966	-2,0
L3	1,469	-	-	0,990	-1,8
L4	1,399	-	-	1,226	0,2
L1 - L3	1,380	-	0,8	0,943	-1,9
L1 - L2	1,335	-	0,7	0,917	-2,1

FIGURA 5. Informe TBS.

Referencias

- Miranda E, Muñoz S, Paolinelli P, Astudillo C. Densitometría ósea. Rev Med Clin Condes. 2013. 24 (1) 169-173.
- Del Río L. Interpretación de la densitometría. JANO 2006 sept-oct 1621. 71-73.
- Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. Semergen. 2010: 36 (1) 27-30.
- Mautalen C, Bagur A. TBS: (Trabecular bone score) una herramienta que combinada con la densitometría, define con mayor precisión el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. 2014. Vol 13 (2) 6-9.
- Galich A, Maffei L, Premrou V, Frigeri A, Vega E. Evaluación de score de hueso trabecular (TBS) en pacientes menopáusicas con fracturas y sin ellas. Actualizaciones en osteología. Vol 13 N 2. 2017.

Cuando y como se debe utilizar la Endoscopia y Colonoscopia

Jhon Jaime Carvajal Gutierrez
Internista y Gastroenterólogo
Hospital Pablo Tobón Uribe

Introducción

El primer instrumento utilizado para observar las diferentes cavidades corporales fue creado en 1853 por Antoine Jean Desormeaux, en esa época se conocía como Lichtleiter (o conductor de luz), era un ingenioso instrumento que constaba de una fuente de luz (un candelabro y posteriormente una flama de gas), una combinación de lentes, espejos y tubos que permitían la inspección de la vejiga, el recto y la vagina. Por esta invención se conoce como el padre de la Endoscopia¹. El desarrollo incluyó desde tubos metálicos que permitían observar el esófago usados por Kussmaul, hasta el primer endoscopio de fibra óptica creado por Basil Hirschowitz en la Universidad de Alabama en 1954. Hoy en día la endoscopia se ha convertido en la herramienta más valiosa para estudiar un gran número de patologías del tracto digestivo superior en inferior, ya que permite la visualización directa de la mucosa, la toma de muestras de los sitios comprometidos y la realización de intervenciones terapéuticas como dilatación de estenosis, inserción de prótesis, cierre de fístulas, control de sangrado entre muchas otras. El mejoramiento continuo de las técnicas endoscópicas, así como la innovación tecnológica, han permitido que día a día se extienda el potencial de los procedimientos endoscópicos, al punto de convertirse en

la elección para el manejo de muchas patologías e incluso reemplazando procedimientos quirúrgicos más invasivos y con mayor morbimortalidad.

El uso de la endoscopia digestiva se ha venido incrementando durante los últimos años en muchos países del mundo², si bien los procedimientos endoscópicos son de gran utilidad en el diagnóstico y manejo de las enfermedades digestivas, su uso indiscriminado expone al paciente a riesgos que aunque poco frecuentes, no son despreciables. Además son procedimientos cuyos costos generan una carga importante en sistemas de salud con recursos cada vez más limitados como el nuestro. Es por eso que siempre que se desee utilizar un procedimiento endoscópico, la pregunta debe ser ¿cómo se beneficiará mi paciente con la información que recibiremos del estudio? Y ¿cuál es el riesgo que tendrá mi paciente si se somete a dicho procedimiento?.

Dada la gran variabilidad de indicaciones y el número de patologías que potencialmente se beneficiarían del uso de la endoscopia como herramienta diagnóstica o terapéutica, varias asociaciones han desarrollado guías para tratar de aclarar este tema^{(2) (3) (4)}. En Colombia no contamos con guías que aborden específicamente el tópico, sin embargo si contamos

con guías para el manejo de patologías específicas como: dispepsia, la detección temprana del cáncer gástrico y el dx y tamizaje de cáncer de colon, que en última instancia son algunas de las mayores indicaciones para el uso de la endoscopia digestiva superior e inferior^{(5) (6) (7)}.

La Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), en general recomienda el uso de la endoscopia digestiva superior en las siguientes situaciones⁽⁹⁾:

1. Si los resultados de la endoscopia probablemente cambien el manejo del paciente.
2. Si el tratamiento empírico para una patología aparentemente benigna falla.
3. Como método inicial de evaluación alternativo a otros estudios imaginológicos.
4. Cuando se tiene planeado un procedimiento terapéutico.

La endoscopia en general no está indicada en las siguientes situaciones⁽³⁾:

1. Cuando los resultados de la endoscopia no influirán en el manejo del paciente.
2. Como seguimiento periódico de patologías benignas ya resueltas, excepto cuando se trate de una condición pre-maligna.

La endoscopia digestiva está en general contraindicada³:

1. Cuando los riesgos para el paciente claramente superan los beneficios del procedimiento.
2. Cuando no hay adecuada cooperación del paciente o no se obtiene su consentimiento para la realización del estudio.
3. Cuando hay una víscera hueca perforada.

INDICACIONES DE ENDOSCOPIA	MALAS INDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia persistente a pesar de tratamiento apropiado • Dispepsia asociada con signos de alarma (ej: anorexia, pérdida de peso) • Dispepsia de novo en paciente >50 años • Disfagia, odinofagia • Síntomas de reflujo refractarios al tto • Vómito persistente • Pacientes con comorbilidades cuyo tratamiento podría variar si hay patología estructural en la endoscopia (ej: pacientes con historia de úlcera péptica que van a ser sometidos a trasplante, uso crónico de AINEs o anticoagulantes) • Antecedentes familiar de síndromes polipósicos adenomatosos • Confirmación visual y toma de muestras de lesiones evidenciadas en estudios radiológicos (benignas o malignas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Como evaluación inicial cuando hay alta sospecha de patología funcional sin un tto empírico previo • Adenocarcinoma metastásico con origen primario desconocido, cuando el resultado no alteraría el manejo y especialmente en ausencia de síntomas digestivos superiores • Cuando los estudios radiológicos muestran patologías benignas y los resultados no alteran el manejo (ej: Hernia hiatal no complicada, Úlcera duodenal no complicada que responde al manejo, bulbo duodenal deformado en paciente sin síntomas obstructivos)

INDICACIONES DE ENDOSCOPIA

- Pacientes con sangrado digestivo activo o reciente
- Cuando se presumen pérdidas sanguíneas crónicas o anemia ferropénica
- Cuando se sospechan varices esofágicas, para su diagnóstico o tratamiento
- Evaluación del daño producido por cáusticos.
- Evaluación de pacientes con diarrea crónica y sospecha de enfermedad celiaca
- Extracción de cuerpo extraños
- Polipectomía, mucosectomía
- Inserción de sonda de gastrostomía
- Manejo de acalasia (Dilatación o uso de toxina botulínica)
- Dilatación o inserción de stent en lesiones estenóticas benignas o malignas
- Uso de medios mecánicos para el manejo del Barrett (crioterapia, radiofrecuencia, argón plasma etc)
- Evaluación intra o posoperatoria en pacientes sometidos a Cx gastrointestinal (ej: miotomía de Heller, Cx bariátrica, Y de Roux, etc)
- Diagnóstico y manejo de las complicaciones quirúrgicas (Estenosis, fístulas, etc)

CUANDO ESTA INDICADO EL SEGUIMIENTO ENDOSCOPICO PERIODICO

- Vigilancia en pacientes con condiciones premalignas (Esófago de Barrett, Metaplasia intestinal difusa en estómago, adenomas gástricos, tylosis o ingestión previa de cáusticos)

CUANDO NO ESTÁ INDICADO EL ESGUIMIENTO ENDOSCOPICO PERIODICO

- Vigilancia en pacientes con anemia perniciosa, pólipos de glándulas fúndicas, pólipos hiperplásicos, cirugías gástricas previas por patología benigna
- Vigilancia de patologías benignas resueltas como esofagitis péptica, úlcera gástrica o duodenal

TABLA NO. 1 Indicaciones y contraindicaciones específicas de la endoscopia digestiva superior. Tomado y modificado de⁽³⁾

Consideraciones especiales

Aunque existen múltiples indicaciones por patologías benignas, tanto en el aspecto diagnóstico como terapéutico, es el cáncer gástrico quizás la indicación que más temor genera en los pacientes como en sus médicos tratantes. Lo anterior sumado al hecho que Colombia es un país con una alta incidencia de la enfermedad (17 a 48 casos por 100.000 habitantes) muy similar a la de los países asiáticos⁸, hace que para nosotros sea de especial interés conocer cómo se ajustan las guías internacionales a nuestra realidad. Los estudios indican que en los países con alta incidencia de cáncer gástrico, hay una tendencia a que su aparición sea en edades más tem-

pranas que en los países con menor incidencia como EEUU y Europa⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾(de donde provienen la mayoría de las guías). En los países occidentales el cáncer gástrico ha dejado de ser la primera causa de cáncer y generalmente se desarrolla en pacientes mayores de 50 años⁽¹¹⁾, es por eso que la edad de corte para la realización de endoscopia digestiva superior en pacientes promedio, en la mayoría de los países desarrollados sea 45 años. En Colombia se realizó un estudio en un Centro de referencia con 542 pacientes consecutivos que fueron llevados a endoscopia por dispepsia no investigada, donde se encontraron 50 casos de cáncer (9%), de los cuales 6 (12%) fueron menores de 45 años y 9 (18%) no presentaron ningún de los síntomas clásicos de alarma⁽¹²⁾. Estos datos son simi-

lares a otros estudios en países asiáticos⁽¹⁰⁾ y como se dejó claro en la guía Colombiana sobre el diagnóstico y prevención del Cáncer gástrico⁽⁶⁾ se recomienda:

- “Endoscopia de vías digestivas altas en todos los pacientes con dispepsia no investigada con 1 o más síntomas o signos de alarma independiente de la edad, con el fin de descartar enfermedad estructural”.
- “Se recomienda realizar endoscopia de vías digestivas altas en todos los pacientes mayores de 35 años con dispepsia no investigada, aun en ausencia de síntomas de alarma”.

La clasificación de Lauren divide el Cáncer gástrico en dos variantes histológicas⁽¹³⁾: difuso (indiferenciado) o intestinal. Existen variaciones clínicas y epidemiológicas entre los dos subtipos. En los países con alta prevalencia de *Helicobacter pylori* como Colombia, el principal tipo de cáncer gástrico es la variante intestinal⁽⁹⁾, que compromete generalmente el antro y la incisura, mientras que el difuso tiene más tendencia a comprometer el cuerpo o el estómago completo, además una mayor tendencia a invadir toda la pared gástrica generando una linitis plástica, así como una frecuencia de metástasis mayor con un peor pronóstico⁽¹⁴⁾. Aunque ambas variantes están relacionadas con el *Helicobacter pylori*, la variante intestinal es la que sigue la secuencia desde gastritis atrófica – metaplasia intestinal – displasia y finalmente adenocarcinoma, mientras que la variante difusa no¹⁵.

La carcinogénesis gástrica es consecuencia de una compleja interacción entre factores del huésped, factores ambientales y la infección por *Helicobacter pylori*⁽¹⁶⁾. Aunque la infección no es suficiente, si es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer y una vez iniciada la cascada, se puede llegar al punto en que hay cambios histológicos irreversibles en los que la erradicación de la bacteria no siempre detiene la progresión hacia el cáncer⁽¹⁴⁾. Es por eso que la vigilancia endoscópica periódica es importante en los pacientes que desarrollan atrofia y o metaplasia intestinal gástrica, aunque aún

existe controversia en cuál es el intervalo más apropiado para el seguimiento; las guías Colombianas sugieren que se debe realizar endoscopia con mapeo gástrico (protocolo de Sídney que comprende al menos 5 muestras que contengan cuerpo, antro e incisura) con las siguientes frecuencias⁽⁶⁾:

- “Vigilancia endoscópica anual en pacientes con displasia de bajo grado sin lesión definida, pero si se encuentra una lesión definida se sugiere resección para estudio histológico”.
- “En pacientes con displasia de alto grado se sugiere manejo como si tuvieran cáncer gástrico temprano”
- “En pacientes con metaplasia intestinal incompleta, se debe evaluar si es extensa (cuando se ubica en más de 1 sitio del mapeo) y si se confirma, deben controlarse cada 3 años”.

El esófago de Barrett (EB) es el desarrollo de metaplasia intestinal sobre el esófago, aunque la apariencia endoscópica puede sugerirlo, es indispensable su confirmación histológica para el diagnóstico. El esófago de Barrett es el único precursor conocido del adenocarcinoma de esófago⁽¹⁷⁾. Se piensa que la progresión maligna a partir del EB es un proceso de varios pasos que va desde el EB sin displasia, pasando por displasia de bajo grado, luego displasia de alto grado y finalmente el adenocarcinoma⁽¹⁷⁾. Los factores de riesgo para el desarrollo de Esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago son: edad mayor de 50 años, sexo masculino, raza blanca, obesidad, tabaquismo, historia familiar de cáncer de esófago, síntomas de reflujo de larga data¹⁸. Basado en es lo anterior las guías internacionales recomiendan iniciar el tamizaje para esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago en pacientes con reflujo de más de cinco años de duración y más de dos factores de riesgo de los previamente mencionados⁽¹⁹⁾. Una vez confirmada la metaplasia intestinal, la vigilancia se debe realizar según el grado de displasia encontrado en las biopsias tomadas de los sitios con nodularidad, irregularidades mucosas y ulceraciones, o de los cuatro cuadrantes si no se presenta ninguna de las anteriores, cada 1 a 2 cm a lo largo de todo el segmento metaplásico (protocolo de Seattle).

En caso de no encontrar displasia se debe repetir la endoscopia entre 3-5 años, si se encuentra displasia de bajo grado (confirmada por un segundo patólogo) seguimiento anual, si se documenta displasia de alto grado se debe realizar manejo (resección endoscópica, ablación con radiofrecuencia o crioterapia o incluso cirugía según disponibilidad)^{(18) (19) (20)}

Colonoscopia

A diferencia del cáncer gástrico que es más frecuente en los países en vías de desarrollo, el cáncer de colon tiene una mayor incidencia en los países desarrollados, sin embargo con el cambio en los hábitos alimenticios, la obesidad y el envejecimiento de la población, cada vez se ve un mayor número de pacientes con cáncer de colon en países como Colombia⁽⁷⁾. La colonoscopia se convierte en un estudio esencial para el tamizaje de cáncer de colon y lesiones precursoras que pueden ser resecaadas endoscópicamente por medio de polipectomía, esta herramienta ha demostrado que disminuye efectivamente la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal⁽²¹⁾.

En Colombia se recomienda la colonoscopia para la tamización de individuos asintomáticos mayores de 50 años cada 10 años si la colonoscopia es normal⁽⁷⁾; sin embargo las guías también llaman la atención sobre la posibilidad de realizar el tamizaje antes de los 50 años en pacientes de con síndrome metabólico, obesidad, fumadores, consumo importante de alcohol y afroamericanos.

Los pacientes con una expectativa de vida menor de 10 años (75 años) no requieren continuar el tamizaje dado que los riesgos son mayores que los beneficios⁽²²⁾. Sin embargo este límite se puede extender hasta los 85 años, si el paciente nunca ha sido sometido a una colonoscopia y su estado funcional y comorbilidades lo permiten⁽²³⁾.

Algunos pacientes con un riesgo mayor por antecedentes familiares requieren el inicio del tamizaje antes que la población de riesgo promedio⁽²³⁾. Entre estos tenemos las siguientes situaciones:

- Pacientes con 2 familiares en primer grado sin importar la edad, que hayan padecido cáncer colorrectal o adenomas avanzados (aquellos con un tamaño >1cm, componente vellosos, displasia de alto grado o adenomas serrados) o un familiar en primer grado con cáncer o adenoma avanzado diagnosticado antes de los 60 años. Este grupo de pacientes requiere colonoscopia cada 5 años iniciando 10 años antes de la edad del primer familiar afectado o a los 40 años (lo que suceda primero). Si a los 60 años las colonoscopias han sido negativas se puede alargar el intervalo entre las colonoscopias⁽²³⁾.
- Pacientes con un familiar en primer grado con cáncer colorrectal o adenoma avanzado diagnosticado después de los 60 años, deben iniciar el tamizaje a los 40 años y con seguimiento cada 10 años si la colonoscopia es normal⁽²³⁾.

La preparación adecuada antes de la colonoscopia es esencial para cumplir el objetivo de su realización, una mala preparación reduce la detección de adenomas >10 mm entre el 6% -17%²⁴. Por eso es importante que el médico que prescribe el estudio, dedique unos minutos para explicarle al paciente claramente la indicación del mismo, la importancia de la preparación y las posibles complicaciones que podrían presentarse durante su realización. De este modo los pacientes estarán más familiarizados con los pormenores relacionados con la colonoscopia. No es poco frecuente que el paciente llegue a la sala de endoscopia sin saber qué procedimiento se le va a realizar, cuál es su indicación y con preparaciones inadecuadas, al punto que algunos estudios deben reprogramarse o repetirse; pues cuando la preparación es calificada como inadecuada por quien realiza el estudio, debe realizarse nuevamente en los siguientes 12 meses.

La colonografía computarizada (colonoscopia virtual por TAC) es una alternativa adecuada a la colonoscopia, cuando el paciente no acepta la colonoscopia, está contraindicada o fue incompleta.

INDICACIONES DE COLONOSCOPIA

- Evaluación de hallazgos anormales en estudios imaginológicos
- Evaluación y manejo de sangrados digestivos
- En presencia de sangre oculta en heces positiva
- Deficiencia de hierro inexplicada
- Tamizaje de Ca de colon
- Seguimiento luego de una Cirugía por Ca de colon
- Evaluación de lesiones sincrónicas en Ca de colon
- Resección y seguimiento de pólipos
- Vigilancia en pacientes con antecedente familiar significativo de cáncer de colon
- Vigilancia de displasia y desarrollo de cáncer de colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- Diagnóstico y seguimiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- Evaluación de pacientes con diarrea crónica de etiología desconocida
- Identificación intraoperatoria de lesiones difíciles de encontrar
- Evaluación intraoperatoria de reconstrucciones y anastomosis
- Diagnóstico y manejo de complicaciones quirúrgicas
- Extracción de cuerpos extraños
- Descompresión de vólvulos colónicos
- Dilatación de estenosis
- Inserción de prótesis en pacientes con estenosis maligna
- Toma de biopsias en pacientes con enfermedades sistémicas o infecciosas (ej: Enfermedad injerto con huésped, amiloidosis, citomegalovirus)

MALAS INDICACIONES DE COLONOSCOPIA

- Síndrome de intestino irritable sin signos de alarma, excepto en pacientes que no responden al manejo y se desea descartar un diagnóstico alternativo
- Diarrea aguda
- Adenocarcinoma metastásico de primario desconocido en ausencia de síntomas que apunten al colon, o en pacientes en los que no cambiará el manejo.
- Sangrado digestivo con una causa demostrada en el tracto digestivo superior

CONTRAINDICACIONES

- Colitis fulminante
- Diverticulitis aguda documentada

TABLA NO. 2 Indicaciones y contraindicaciones de la colonoscopia. Tomado y modificado de⁽³⁾

Consideraciones especiales

No todas las lesiones encontradas en una colonoscopia confieren el mismo riesgo de desarrollo de cáncer posterior, por lo tanto el intervalo de seguimiento depende de varias características endoscópicas e histológicas que nos ayudarán a definir cuándo solicitar el control colonoscópico (**tabla 3**)⁽²⁵⁾. Previamente describimos los adenomas avanzados que son

las lesiones que por su acumulación de alteraciones genéticas serían más propensas a progresar hacia el cáncer. Son este tipo de lesiones el principal objetivo de la colonoscopia de tamizaje, pues su resección impactará en la incidencia de cáncer en mayor medida que otro tipo de pólipos.

HALLAZGO EN COLONOSCOPIA PREVIA	INTERVALO DE SEGUIMIENTO
Sin pólipos	10 años
Pólipos hiperplásicos (<10 mm) en recto o sigmoide	10 años
1-2 adenomas tubulares (<10 mm)	5-10 años
3-10 adenomas tubulares	3 años
> 10 adenomas tubulares	< 3 años
1 o más adenomas tubulares (>10 mm)	3 años
1 o más adenomas vellosos	3 años
1 adenoma con displasia de alto grado	3 años
1 o más pólipos serrados sésiles (<10 mm)	5 años
1 o más pólipos serrados sésiles (>10 mm)	3 años
1 pólipo serrado sésil con displasia	3 años
1 Adenoma serrado tradicional	3 años
Síndrome de poliposis serrados*	1 año

TABLA NO. 3 Recomendaciones de la ASGE sobre la vigilancia y seguimiento de pólipos.⁽²⁵⁾

*Al menos 5 pólipos serrado proximales al sigmoide, con dos >10 mm o 1 pólipo serrado proximal al sigmoide e historia familiar de síndrome de poliposis serrados, o >20 pólipos serrados en cualquier localización.

Complicaciones de los estudios endoscópicos

Los estudios endoscópicos son una herramienta invaluable para el diagnóstico y manejo de las patologías gastrointestinales, sin embargo la seguridad continúa siendo prerequisite fundamental a la hora de tomar la decisión de su realización, por lo tanto siempre se deben tomar todas las medidas ne-

cesarias para garantizar no solo el éxito del estudio sino su finalización sin contratiempos para el paciente.

La endoscopia digestiva es un procedimiento mínimamente invasivo que aunque tiene un bajo riesgo de complicaciones, no está totalmente libre de su presencia. Además dado el volumen de estudios realizados, sumado al aumento en la realización de procedimientos terapéuticos cada vez más comple-

jos y que cada vez se realizan en pacientes con edades más avanzadas y con más comorbilidades, el riesgo de complicaciones es natural que también aumente. Aunque tal vez estos procedimientos terapéuticos al reemplazar otras modalidades como cirugías o procedimientos de radiología intervencionista, sean más seguros que otro tipo de intervenciones, cuando se realizan en el paciente adecuado y por el personal debidamente entrenado en su realización.

No es el objetivo de esta revisión realizar una descripción detallada de las complicaciones endoscópicas; existen artículos que desarrollan ese tema en forma más extensa y precisa²⁶. Sin embargo en general cuando se revisan las principales complicaciones de la endoscopia digestiva se encuentra que los eventos cardiopulmonares son los más frecuentes²⁶. Muy relacionados con la edad, comorbilidades, estado funcional del paciente y el uso de medicamentos que puedan interactuar con los usados para la sedación. En Colombia desde hace un par de años es requisito la presencia de un médico entrenado en sedación y reanimación avanzada distinto a quien realiza el procedimiento, para vigilar la sedación del paciente. La colonoscopia en general tiene un mayor riesgo de sangrado y perforación, especialmente cuando se realizan polipectomías o mucosectomías. Un grupo de medicamen-

tos que merecen especial mención son los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes (tanto la warfarina como los nuevos anticoagulantes orales), cuyo uso se ha incrementado en años recientes, estos medicamentos incrementan el riesgo de sangrado de manera significativa y el manejo que se les debe dar previo y posterior al estudio endoscópico es fundamental para disminuir el riesgo de sangrado, así como para disminuir el riesgo de otro tipo de complicaciones que podrían surgir con su retiro inapropiado. Es por eso que varias sociedades han desarrollado guías para el manejo de los antiagregantes y anticoagulantes en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos^{(27) (28)}.

Conclusión

La endoscopia digestiva es una herramienta altamente eficaz en el diagnóstico y tratamiento de las patologías digestivas, cada vez se desarrollan modalidades terapéuticas más sofisticadas que amplían el panorama y permiten manejos alternativos que reemplazan procedimientos quirúrgicos más invasivos. Es importante seleccionar adecuadamente el paciente antes de someterlo a estas intervenciones, para que el resultado diagnóstico o terapéutico sea lo más óptimo posible.

Referencias

- (1) Ginzburg L, Greenwald D, Cohen J. Complications of Endoscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017;17:405–432
- (2) Beg S, Ragunath K, Wyman A, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS) *Gut* 2017;66:1886–1899.
- (3) Early D, Ben-Menachem T, Decker A. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointestinal Endos.* 2012;75 (6):1227-31.
- (4) Vader J-P, Froehlich F, Dubois R.W, Et al. European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE). *Endoscopy* 1999; 31 (8): 687–694.
- (5) Gómez MA, Riveros J, Ruiz O, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamien-

to del cáncer gástrico temprano – 2015. Rev Col Gastroenterol 2015; 30 (Supl 1):34-42.

- (6)** Pineda LF, Rosas MC, Torres M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia en adultos. Rev Col Gastroenterol 2015; 30 (Supl 1):9-16
- (7)** Gil F, Torres M, Riveros S, et al. Guía de práctica clínica para la tamización del cáncer colorrectal – 2015. Rev Col Gastroenterol 2015; 30 (Supl 1):67-74.
- (8)** Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012: GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.
- (9)** Correa P. Gastric Cancer: Overview. Gastroenterol Clin N. 2013;42(2):211-7.
- (10)** Sumathi B, Navaneethan U, Jayanthi V. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in India. Singapore Med J 2008; 49(12): 970-76.
- (11)** Karimi P, Islami F, Anandasabapathy Sh. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 May; 23(5): 700–713.
- (12)** Pineda LF, Otero W, Gómez M. Enfermedad estructural y valor predictivo de la historia clínica en pacientes con dispepsia no investigada. Rev Colomb Gastroenterol 2004;19 (1):13-25.
- (13)** Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49.
- (14)** Tiing A, Kwong F. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J 2014; 55(12): 621-628.
- (15)** Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20:651-74.
- (16)** Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis 2012;13:2–9.
- (17)** Sharma P. Clinical Practice. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2009 ; 361:2548–56.
- (18)** Evans J, Early D, Fukami N. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endos 2012;76(6):1087-94.
- (19)** Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016 ; 111 : 30 – 50.
- (20)** Parasa Sh, Sharma P. Barrett's Esophagus With Low-Grade Dysplasia: Ablate or Wait?. Am J Gastroenterol 2017; 112:195–196
- (21)** Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and longterm prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med 2012 ; 366 : 687 – 96.
- (22)** Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Time lag to benefit after screening for breast and colorectal

cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ*. 2013;346:8441.

- 23** Rex DK, Boland R, Dominitz JA. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;86(1):18-33.
- (24)** Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:243-8.
- (25)** Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
- (26)** Levy I, Gralnek I.M. *Best Pract & Research Clin Gastroenterol* 2016;30:705-718
- (27)** Acosta R, Abraham NS, Chandrasekhara V, The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83(1):3-16.
- (28)** Veitch AM, Vanbiervliet G, Anthony H. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016; 48: 1-18

3

Retos Clínicos - en Consulta - Externa

Individualización del tratamiento en Diabetes Mellitus

Alejandro Román González

Profesor sección Endocrinología y Diabetes,
Departamento Medicina Interna, Universidad de Antioquia.
Internista Endocrinólogo Hospital Universitario
San Vicente Fundación.

Carlos Alfonso Builes Barrera

Profesor sección Endocrinología y Diabetes, Departamento
Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Internista
Endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Introducción y problemática actual

La diabetes es una enfermedad frecuente, costosa y con complicaciones importantes que alteran la calidad de vida⁽¹⁾. Se estima que existen 500 millones de personas afectadas con diabetes y es una enfermedad con un claro componente social en el sentido que el 80% de los diabéticos viven en países de recursos bajos o medianos. Este fenómeno está mediado por la disponibilidad y consumo de calorías de bajo costo como harinas y bebidas azucaradas aunado a un ambiente obesogénico. Lo anterior hace que para América latina se estima que la diabetes aumentará en un 62% para el 2045 y en África sub-sahariana en un 156%. Por ende, se requiere una estrategia agresiva gubernamental de salud pública para atacar la obesidad y disminuir la diabetes. En este sentido, no se puede enfocar la obesidad como una enfermedad endocrina sino como una problemática social que involucra y debe ser prevenida y manejada esencialmente en el primer nivel de atención.

La disponibilidad de estrategias terapéuticas novedosas para el manejo de la diabetes ha permitido que el paradigma antiguo de metformina-glibenclamida-insulina tenga que ser re-evaluado y ajustado a cada caso particular. Aún esta-

mos lejos de hacer medicina con terapias diana en diabetes, dado que es una enfermedad con un componente ambiental importante y con la obesidad como un fenómeno fisiopatológico casi esencial. Sin embargo, si deben diferenciarse perfiles individuales en el diabético tipo 2 como aquellos con índice de masa corporal normal, con requerimientos rápidos de insulina donde predomina un perfil de falla de células beta o incluso pueden tener una diabetes autoinmune latente del adulto⁽²⁾ y aquellos pacientes con obesidad importante y un predominio en la resistencia a la insulina⁽³⁾.

En este sentido, es esencial que en el paciente diabético tipo 2 con obesidad, bien sea por índice de masa corporal o por perímetro abdominal, se establezca un manejo de la misma con restricción o disminución calórica, consejería médico nutricional semanal, remplazos de comidas, actividad física más de 300 minutos a la semana y uso de medicamentos para perder peso. Tan esencial es el manejo de la obesidad en diabetes tipo 2 que una pérdida marcada de peso puede inducir remisión e incluso curación de la diabetes⁽⁴⁾. Como ejemplo, el uso de orlistat 120 mg antes o durante las tres comidas principales puede disminuir la hemoglobina glicada (HbA1c) en 0.5%.

Historia de la individualización en diabetes

El término individualización del manejo de la diabetes nació con los resultados no esperados del estudio ACCORD. Para entender esto debemos repasar el contexto histórico de los estudios más importantes en diabetes⁽⁵⁾.

El estudio UKPDS fue realizado en Inglaterra con médicos de atención primaria y encontró que el manejo intensivo de la glucemia se asociaba a menos complicaciones microvasculares y a largo plazo con disminución del riesgo cardiovascular (**ver en N Engl J Med 2008;359:1577-89**). En diabetes tipo 1, el estudio DCCT y su seguimiento a largo plazo el EDIC encontró lo mismo. Con estos estudios se estableció la meta de HbA1c de 7%. Sin embargo, con una HbA1c menor a 7% se encontraron menores complicaciones y los pacientes controlados tempranamente de forma agresiva tenían menos complicaciones en el futuro, así perdieran el control en años posteriores en un fenómeno conocido como la memoria metabólica.

Esto hizo que se llevaran a cabo estudios buscando un control más estricto (cerca o menor a 6.5%) en pacientes diabéticos de larga data. Estos estudios fueron el ACCORD, el ADVANCE y el VADT. El estudio ACCORD fue suspendido tempranamente porque los pacientes asignados al grupo intensivo fallecían más. La causa aún se desconoce y es motivo de controversia, pero los pacientes en el grupo intensivo que fallecieron no tenían glicada más baja, por el contrario más alta; no se asoció la muerte con hipoglucemias y algunos proponen que es un efecto de suspender el estudio tempranamente o incluso del azar. Esto hizo que se hicieran los primeros llamados a individualizar el manejo y fue la primera vez que se propuso que las metas en diabetes deberían depender de varios factores como la edad, el grado de educación del paciente, las complicaciones y el apoyo social. De manera que si un paciente es joven, educado, tiene buen apoyo social su meta de glicada ser más estricta (menor de 6.5%) comparado con un paciente anciano con

múltiples complicaciones con pésimo soporte social donde su meta de glicada será laxa (menor de 8%).

Concomitantemente con estos estudios, se publicó un meta-análisis que sugiere que rosiglitazona aumenta la mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos y esto marcó un cisma en los estudios en diabetes. Re-afirmó la necesidad de terapias individualizadas y obligó a la industria a realizar estudios de desenlaces cardiovasculares en diabetes, algunos ya publicados y otros en curso. Esto marcó una diferencia en los protocolos de manejo de la glucemia, lo cual ya es visible en el último algoritmo de la ADA en el 2018⁽⁶⁾.

Los primeros estudios cardiovasculares fueron con iDPPIV, los cuales fueron neutros pero con saxagliptina se encontró aumento en riesgo de hospitalización por falla cardíaca. Un estudio interesante a futuro es el CAROLINA, que está comparando linagliptina contra glimepiride con respecto a desenlaces cardiovasculares y nos puede resolver la duda sobre el riesgo cardiovascular de las sulfonilureas.

Luego se publicaron los estudios con inhibidores de SGLT-2, en particular con empagliflozina. En este estudio (EMPAREG OUTCOME) se demostró superior en desenlaces cardiovasculares de empagliflozina contra terapia médica estándar. Estos hallazgos fueron similares con canagliflozina lo que confirma un efecto benéfico de los SGLT-2 como clase. Sin embargo, con canagliflozina se demostró un aumento en amputaciones en miembros inferiores por mecanismos no claros y no extrapolable ni a empagliflozina ni a dapagliflozina. Está pendiente que se publiquen los desenlaces cardiovasculares de dapagliflozina para confirmar los beneficios de esta clase de medicamentos⁽⁷⁾.

Posteriormente, se demostró beneficio con los análogos de GLP-1 liraglutide y un efecto neutro con lixisenatide, exenatide y semaglutide; este último con análisis post-hoc sugestivos de superioridad cardiovascular. Estos resultados sugieren que esta clase terapéutica es más heterogénea y los

beneficios cardiovasculares puede que estén relacionados con la potencia o la adherencia a la terapia. Con respecto a exenatide debe tenerse en cuenta que la pérdida al principio del estudio fue marcada por el dispositivo de aplicación inicial. A pesar de esto los resultados fueron neutros. Con respecto a lixisenatide, debe entenderse que es una terapia menos efectiva comparada con liraglutide y una vida media más corta, es posible que estas diferencias expliquen los resultados neutros de lixisenatide.

Esto ha hecho que las guías mundiales giren sus protocolos y tengan en cuenta por el diseño de los estudios mencionados si el paciente tiene o no un evento cardiovascular previo para elegir la terapia anti-hipoglucemiante⁽⁸⁾.

Puntos clave para definir terapias individualizadas

El principal punto hoy en día para definir el manejo de un paciente diabético es si presenta o no un evento cardiovascular mayor, dado que este era un criterio de inclusión general para los estudios de desenlaces cardiovasculares⁽⁸⁾. Si el paciente cumple este criterio a la luz de la evidencia actual debe recibir una de dos terapias: empagliflozina o liraglutide. Esto, porque los dos medicamentos son los disponibles en nuestro medio y son los que han tenidos estudios positivos de desenlaces cardiovasculares.

¿Cuál de las terapias elegir? El principal factor es la depuración renal, dado que los SGLT-2 están contraindicados con depuraciones por debajo de 45 ml/minuto, pero algunos estudios sugieren beneficio hasta 30 ml/minuto. Si el paciente tiene una depuración menor a 30 ml/min la opción a usar es liraglutide, que cuenta con estudios que avalan su uso. En pacientes con ERCT las dosis deben ser menores y con titulación más lenta dado que sí parece existir algún grado de acumulación del medicamento.

Otros factores que pueden influenciar la elección del tratamiento en estos dos medicamentos son la administración subcutánea y el costo. Liraglutide si bien es un medicamento casi ideal para el tratamiento de la diabetes, su alto costo hace que no se pueda generalizar su uso. En las farmacias el costo de cada lapicero puede ser tan alto como 186.000 y un costo mes a la dosis máxima de 1.8 mg/día alrededor de los 550.000 pesos. Por el contrario, el tratamiento mes de empagliflozina cuesta hasta 135.500, una diferencia de 414.500 pesos/mes o casi 5 millones de pesos al año, que obvio impactan un sistema de salud que es financiado por todos los empleados del país.

En la **figura 1 y 2** se aprecia un algoritmo para el tratamiento de la diabetes.

Otros puntos claves en un mundo ideal son los siguientes:

- **Intolerancia a metformina:** los endocrinólogos iniciamos siempre titulación de metformina a dosis bajas y siempre informamos a los pacientes de los posibles efectos gastrointestinales con explicación que disminuyen con el tiempo. Si definitivamente no hay mejoría existen opciones en el mercado de metformina de liberación modificada o combinación con inhibidores de DPPIV que permiten una mejor tolerancia gastrointestinal.
- **Uso de combinaciones:** los pacientes diabéticos usualmente tienen hipertensión, requieren medicamentos para dislipidemias y otras comorbilidades. El uso de terapias combinadas permite una mejor adherencia y en algunos casos el costo es similar. En las combinaciones la presentación de la metformina se consigue de 1000 mg logrando con 2 tabletas al día la dosis de 2 gramos sugerida como de elección.
- **Tratamiento de la obesidad como base del manejo de la diabetes tipo 2:** el uso de orlistat permite disminuir de peso y además disminuye la glicada, este año (2018) se

lanzará al mercado colombiano liraglutide (Saxenda) 3.0 mg para el manejo de la obesidad, por ende, tendremos más opciones farmacológicas sumadas a cambios en el estilo de vida para el manejo de la obesidad.

- Pacientes con múltiples complicaciones incluyendo la baja visión y los trastornos de memoria que influyen en la dispensación correcta de los medicamentos requieren opciones farmacológicas simples y orales.
- La individualización del manejo de la hiperglucemia debe tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia y los efectos adversos de la terapia, duración de la enfermedad, expectativa de vida, comorbilidades y complicaciones vasculares establecidas y los recursos disponibles de soporte al paciente.
- Se desearía tener un medicamento eficaz en lograr reducción de la hiperglucemia, sin desarrollar hipoglucemias, seguro desde el punto de vista cardiovascular y bien tolerado gastrointestinalmente sin que afecte a la función renal, con efecto neutro o de reducción en el peso, de fácil posología y bajo costo. Actualmente no se cuenta con esta supermedicina farmacológica.

Terapias para manejo individualizados en diabetes tipo 2

METFORMINA: es el medicamento de elección para el manejo de la diabetes tipo 2(6). Se recomienda iniciar en monoterapia para pacientes con hbA1c menor de 7.5%. Suprime la producción hepática de glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo, interfiere con el metabolismo de la glucosa y el lactato en el tracto gastrointestinal (TGI) y parece aumentar las concentraciones del péptido relacionado con el glucagón tipo 1 (GLP-1) endógeno. Es una terapia buena, de fácil acceso, con bajo riesgo de hipoglucemia y puede usarse en combinación con todos los otros anti-diabéticos incluso

con insulina. Lo único que obliga a suspender su uso continuo es la falla renal con depuración menor a 30 ml/min. Hay condiciones donde se recomienda no usarla como son la presencia de falla cardíaca **descompensada**, falla hepática aguda, falla renal aguda y condiciones asociadas a acidosis láctica, situaciones que se presentan frecuentemente en el paciente hospitalizado; de allí la recomendación estadounidense de no usarla en el ámbito nosocomial. El sistema de salud incluye todas las concentraciones de metformina de liberación inmediata.

Sin embargo, teniendo en cuenta que hay pacientes que no toleran la metformina normal, existen otras presentaciones como tabletas de liberación prolongada, en polvo o jarabe. Y teniendo en cuenta que la adherencia en enfermedades crónicas es esencial, existen terapias combinadas con otros medicamentos como sulfonilureas, iDPPIV e inhibidores del SGLT-2. La combinación de metformina e iDPPIV es particularmente interesante dado que mejora los síntomas adversos gastrointestinales.

La práctica nuestra es iniciar 500 mg al día (o media tableta de 850 mg o de 1000 mg) por una semana con el almuerzo o cena y aumentar progresivamente (semanalmente) la dosis hasta llegar a 2000 mg al día. De esta forma se minimiza la intolerancia gastrointestinal. Aunque la dosis máxima es 2550 mg (1 tableta de 850 mg cada 8 horas), es infrecuente que lleguemos a esta dosis dado que la eficacia de esta dosis es muy similar a la de 2000 mg y usualmente si el paciente no está en metas de HbA1c se debe adicionar otra terapia. Además, dosis mayores a 2000 mg pueden causar mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

ANÁLOGOS DEL GLP-1: los análogos de GLP-1 permiten lograr concentraciones farmacológicas de esta incretina en sangre generando un control glucémico aceptable. Una ventaja importante de estos medicamentos es su efecto en el peso, de manera dosis dependiente, con una mayor efectividad que el Orlistat. En particular liraglutide en dosis de 3.0 mg/día (Saxenda) ha sido aprobado para el manejo de

la obesidad en Estados Unidos y Europa. Este año (2018), se tendrá disponibilidad de este medicamento en Colombia. Adicionalmente, tienen un efecto benéfico sobre la presión arterial y el perfil lipídico. Con respecto al beneficio cardiovascular parecen existir diferencias con respecto a la vida media de estos medicamentos. Lixisenatide y Exenatide demostraron seguridad cardiovascular, pero Liraglutide demostró beneficio en el desenlace compuesto cardiovascular (13% de reducción %) y Semaglutide demostró seguridad y en análisis post-hoc mejoría en el desenlace cardiovascular (26% de reducción). Las desventajas actuales son: que su aplicación es inyectada, su alto costo respecto a otros medicamentos hipoglucemiantes y la presencia de náuseas y vómito (usualmente en la primera semana). Sin embargo, son junto con insulina los medicamentos más potentes y completos para el tratamiento de la diabetes.

INHIBIDORES DEL SGLT-2: los cotransportadores de sodio glucosa (SGLT) son simportadores de sodio y glucosa localizados en el intestino y en el riñón, allí permiten el paso del sodio y la glucosa del lumen hacia la célula. El SGLT-2 está localizado en el riñón y es responsable de absorber la mayoría de la glucosa filtrada (cerca de un 90%), el otro 10% es realizado por el SGLT-1. En estados de hiperglucemia sostenida, especialmente con valores mayores de 180 mg/dl, se pierde el límite renal de absorción de la glucosa y se produce glucosuria. En los pacientes diabéticos este fenómeno está alterado, dado que la re-absorción de glucosa está elevada, por un aumento en la actividad o de la expresión del SGLT2, lo cual contribuye a la hiperglucemia. Ahora bien, si se inhibe este transportador, se puede eliminar glucosa por la orina y mejorar el control glucémico. Aunque lo normal sería pensar que la glucosuria puede tener efectos deletéreos teóricos, en el modelo natural de la inhibición del SGLT-2, la Glucosuria Familiar Aislada, a pesar de tener valores elevados de glucosuria, la función renal es normal y no tiene hiper o hipoglucemia. Esta condición es producida por mutaciones en el gen de este co-transportador, es heredada de forma autosómica recesiva y se encuentran valores de glucosuria hasta de 100 gramos/día.

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

Otros efectos beneficios descritos son la disminución en la presión arterial sistólica de unos 3-5 mmHg, un discreto descenso en los triglicéridos y el LDL y un aumento del HDL. El estudio *Empareg Outcome* con Empaglifozina demostró en pacientes diabéticos de muy alto riesgo mejoría en el desenlace compuesto primario cardiovascular (14%) con disminución de la mortalidad cardiovascular (38%). Canaglifozina tuvo resultados similares, pero con aumento en la tasa de amputaciones. Estamos a la espera de los resultados cardiovasculares con Dapaglifozina, pero a la fecha el efecto benéfico cardiovascular parece ser de clase. Como efectos adversos se ha descrito un aumento en infecciones vaginales y urinarias, sin aumentar el riesgo de pielonefritis. Dos efectos adversos temidos pero infrecuentes son la posibilidad de cetoacidosis diabética normoglucémica⁽⁹⁾ y amputaciones con Canaglifozina.

Esta terapia puede usarse de forma crónica, independiente de si hay o no insulinopenia. Sin embargo, se requiere tener función renal normal (depuración mayor de 45 ml/min).

SULFONILUREAS: estos medicamentos se unen a su receptor (SUR1) en la célula beta pancreática, despolarizándola y creando un influjo de calcio que resulta en secreción de insulina. Como ventajas tenemos la potencia y rapidez en el control glucémico y los años de experiencia con esta terapia. Como efecto adverso importante tenemos la pérdida en el control glucémico a los dos años de uso (por agotamiento de la célula beta), el mayor riesgo de hipoglucemias y el aumento en el peso corporal. Debe recordarse que ante la presencia de

una hipoglucemia grave asociada a sulfonilureas el paciente requiere hospitalización por 72 horas para vigilancia por lo prolongado de su vida media y evaluación de la función renal, pues está contraindicada en pacientes con depuración menor de 50 ml/min.

La pregunta hoy en día es en quien no usarla y esto sería en pacientes mayores de 65 años, falla renal, antecedente de hipoglucemia, falta de control de HbA1c luego de uso prolongado (2 años) y enfermedad cardiovascular previa donde sería menester usar Liraglutide o Empaglifozina

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

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

Los iDPPIV son fármacos orales que actúan impidiendo la degradación del GLP-1 mediante la inhibición de la enzima DPP IV, lo que genera un aumento modesto en los niveles de

la incretina GLP-1, cuya vida media normalmente es de pocos segundos. Tienen la ventaja de no producir hipoglucemia (a no ser que se asocien con sulfonilureas o insulina), que son orales y tienen un efecto neutro sobre el peso. Los estudios recientes han demostrado seguridad cardiovascular con el uso hasta por 2-3 años. Sin embargo, existe controversia con respecto al aumento en las hospitalizaciones por falla cardíaca, en particular con Saxagliptina. La disminución en los valores de HbA1c es en promedio de un 0.7%, teniendo en cuenta que será mayor la reducción entre más alto sea el valor inicial de la HbA1c. La ventaja importante de este medicamento es el uso oral, los pocos efectos adversos y la posibilidad de uso en falla renal. La Linagliptina tiene depuración principalmente hepática y no requiere ajuste de la dosis por depuración de creatinina. Los demás medicamentos de este grupo deben reducirse a la mitad de la dosis cuando la depuración de creatinina esté entre 30 a 50 ml/min. En el mercado tenemos disponible Sitagliptina, Linagliptina, Saxagliptina y Vildagliptina, todos como presentación única o combinados con metformina.

Estos medicamentos se usarían en tercera línea dado que en un análogo de GLP-1 o un SGLT-2 es más potente. Además, por la baja tasa de eventos adversos y el uso autorizado en falla renal serían más útiles en pacientes ancianos, sin enfermedad cardiovascular, falla renal y que estén cercanos a metas. En las guías colombianas de Diabetes y de ALAD se consideran como la segunda opción después de la metformina. En las guías norteamericanas han sido relegadas a una opción posterior dada la evidencia de reducción de morbilidad cardiovascular alcanzado por análogos de GLP-1 y los inhibidores de los SGLT-2

INSULINAS: finalmente tenemos las insulinas, este es el medicamento más potente para controlar la glucemia con la ventaja que no tiene una dosis techo para alcanzar metas de HbA1c. Teóricamente todo paciente diabético podría llegar a requerir este tratamiento.

Los avances en tecnologías recombinantes han permitido pasar de insulinas bovinas o porcinas con sus problemas

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

Actualmente tenemos disponibles múltiples tipos de insulina que pueden clasificarse según su farmacocinética (**ver figura 1**) en insulinas ultralentas (Glargina, Detemir, Glargina 300 y Degludec), lenta (NPH), rápidas (cristalina o regular) o ultrarrápidas (Lispro, Aspart y Glulisina) o bien clasificarlas desde el punto de vista clínico en terapias basales (Glargina(10), Detemir, NPH, Degludec, Glargina 300) y en terapias prandiales (Cristalina, Lispro, Aspart y Glulisina). De uso infrecuente en nuestro medio tenemos las insulinas premezcladas con dosis fijas (una insulina basal con una insulina prandial) para uso dos o tres aplicaciones al día. A futuro se tendrá disponibilidad de terapia combina Insulina degludec con liraglutide (Ideglira o Xultophy®) e insulina glargina U100 con lixisenatide (Lixilan o Soliqua®). Esta combinación permite tener dos medicamentos inyectables en el mismo lapicero, con excelente control de la glucemia basal y prandial, neutralización del aumento de peso inducido por insulina, mitigación de efectos adversos gastrointestinales del GLP1 por una titulación lenta y bajo riesgo de hipoglucemia. Los estudios que avalan estos medicamentos son los estudios DUAL y LIXILAN.

Las ventajas de la insulina hoy en día yacen no solamente en su eficacia sino en los avances técnicos que han permitido tener nuevas presentaciones como lapiceros con cartucho recargable o lapiceros pre-llenados biodegradables, lo cual permite una administración mucho más fácil y exacta, especialmente para pacientes con limitaciones osteo-musculares como aquellos con osteoartritis y artritis reumatoide; o para personas con limitaciones visuales, dado que los lapiceros tienen clic audible al cuantificar la dosis. A su vez estos lapiceros requieren agujas, las cuales han avanzado en su miniaturización hasta llegar a 0.23 mm por 4 mm a 6 mm de longitud

minimizando así el dolor y la posibilidad de quedar por fuera del espacio subcutáneo al administrarse.

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

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

Manejo de la dislipidemia en diabetes

Si bien se conoce que los pacientes diabéticos tienen alto riesgo cardiovascular y que parte esencial es el manejo con estatinas, es sorprendente el porcentaje elevado de pacientes que están sin estatinas en la práctica clínica real o que no están con las dosis adecuadas de este medicamento⁽⁶⁾.

En pacientes con diabetes las guías colombianas y de la AHA⁽¹¹⁾ recomiendan que se use estatinas de la siguiente forma:

Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida: en este grupo se incluyen los pacientes con síndrome coronario agudo, historia de enfermedad coronaria, angina estable o inestable, revascularización arterial, enfermedad cerebrovascular isquémica, isquemia cerebral transitoria y

enfermedad arterial oclusiva crónica. Estos pacientes deben recibir dosis altas de estatinas es decir atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 40 mg/día. En esta población se busca un LDL menor de 70 mg/dL o algunos grupos de riesgo extremo un LDL menor de 55 mg/dL ⁽¹²⁾. Al grupo de riesgo extremo pertenecen los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECVA) progresiva a pesar de LDL <70 mg/dL, ECVA con DM, ERC o hipercolesterolemia familiar y los pacientes con ECVA prematura (hombres menores de 65 años y mujeres menores de 55 años).

Pacientes diabéticos entre 40 a 75 años de edad: deben recibir mínimo terapia de moderada intensidad. Si no tienen otros factores de riesgo el LDL meta mínimo es 100 mg/dL.

Las guías recientes del colegio americano de endocrinólogos clínicos⁽¹²⁾ sugieren lo siguiente:

1. Clasificar al paciente según su riesgo cardiovascular así:

- **Alto riesgo:** diabetes sin otros factores de riesgo mayores o menor de 40 años. Su meta de LDL debe ser inferior a 100 y de colesterol no HDL menor a 130.
- **Muy alto riesgo:** diabetes con factores de riesgo mayores (hipertensión, historia familiar, HDL bajo, tabaquismo, falla renal estadio 3 o 4). Su meta de LDL debe ser inferior a 70 y de colesterol no HDL menor a 100.
- **Riesgo extremo:** diabético con enfermedad cardiovascular establecida con una meta LDL menor a 55 mg/dL.

2. Para llegar a estas metas se usan cambios terapéuticos en el estilo de vida, estatina, ezetimibe, iPCSK9, colesevelam, niacina, fibratos y ácidos grasos omega 3.

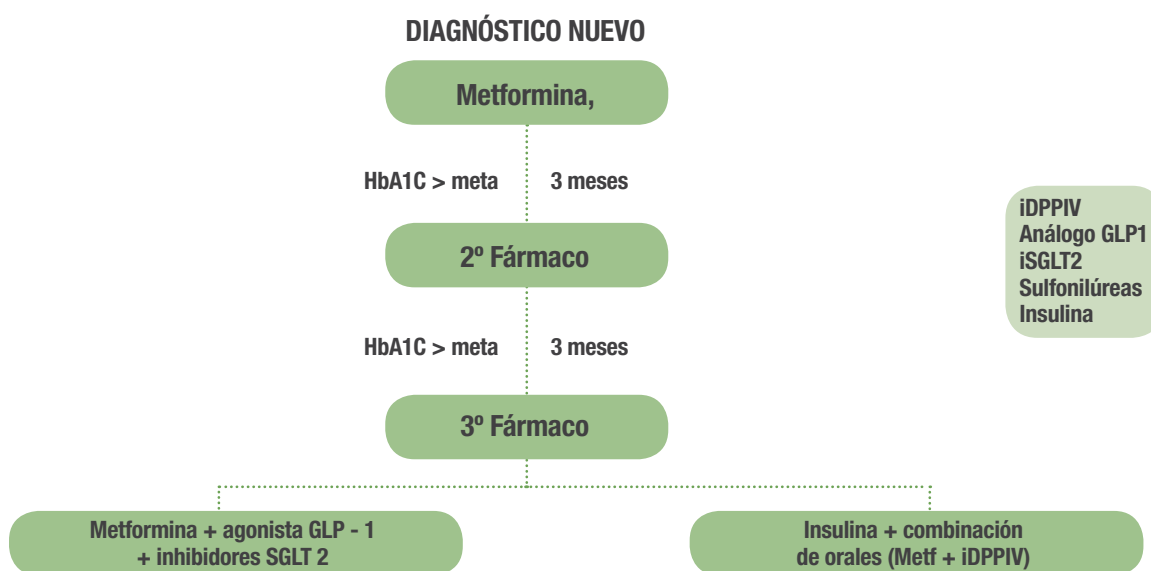


FIGURA 1. Propuesta de algoritmo en diabetes. Cortesía: Dra. Catalina Tobón y Dr. Pablo Castaño, fellows de endocrinología Universidad de Antioquia

CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

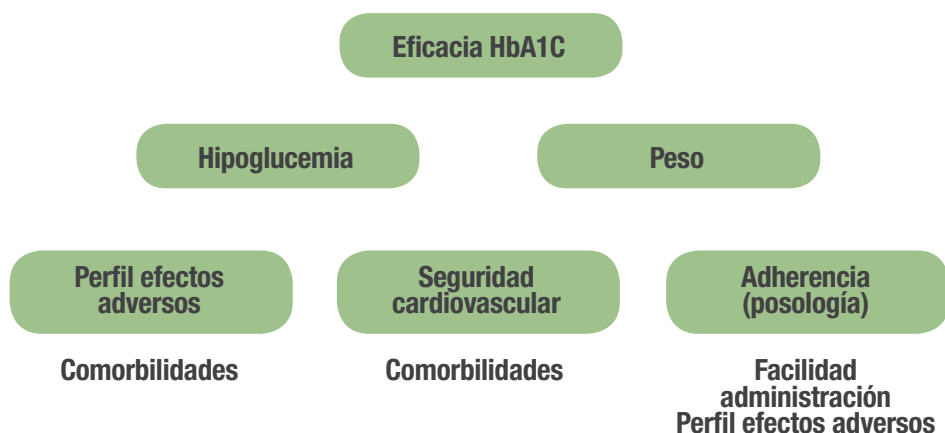


FIGURA 2. El medicamento ideal en diabetes. Cortesía: Dra. Catalina Tobón y Pablo Castaño, fellows de endocrinología Universidad de Antioquia

Referencias

- (1) Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2017;35(1):5-26.
- (2) Chatzianagnostou K, Iervasi G, Vassalle C. Challenges of LADA Diagnosis and Treatment: Lessons From 2 Case Reports. Am J Ther. 2016;23(5):e1270-4.
- (3) Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-S27
- (4) Association AD. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S65-S72.
- (5) Schatz H. [2008--The year of the big studies about the therapy of type-2-diabetes. ACCORD, ADVANCE, VADT, and the UKPDS 10-year follow-up data]. MMW Fortschr Med. 2009;151(12):42-3.
- (6) Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
- (7) Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2017;54(1):19-36.
- (8) Association AD. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S86-S104.

- (9) Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-64.e1.
- (10) Goykhman S, Drincic A, Desmangles JC, Rendell M. Insulin Glargine: a review 8 years after its introduction. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):705-18.
- (11) Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
- (12) Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87.

Osteoartritis: tratamiento

Mauricio Restrepo Escobar

Internista, reumatólogo, epidemiólogo clínico
Profesor asociado Universidad de Antioquia
Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Introducción

La osteoartritis (OA) es la artropatía más prevalente en la población adulta mayor. La OA primaria empieza a aparecer clínicamente alrededor de los 40 años y llega a afectar a aproximadamente 1 de cada 10 hombres y 1 de cada 5 mujeres adultas. Con el aumento progresivo de la población mundial y de la expectativa de vida del ser humano, esta enfermedad crónica se hace día a día más prevalente ocasionando una enorme carga social y económica. La OA consume el 1-2% del producto interno bruto en países desarrollados.

La OA se caracteriza por el deterioro progresivo del cartílago articular y alteraciones en el hueso subcondral que se han filiado con un proceso degenerativo sin poder descartarse hasta el momento un componente inflamatorio, sino, disparador al menos perpetuador del daño condral progresivo. La enfermedad se manifiesta clínicamente por dolor y limitación funcional con las consecuentes alteraciones en la participación social. Desafortunadamente en ocasiones se acompaña también de una excesiva medicalización.

Se han señalado como factores de riesgo no modificables la edad, el sexo, la carga genética y la raza. Por otro lado,

se plantean como factores de riesgo modificables el sobrepeso, el sedentarismo, algunas ocupaciones laborales y el ejercicio físico excesivo. El control del peso y la realización de actividad física regular pueden ayudar en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad ya establecida.

Los pacientes con OA consultan habitualmente por dolor mecánico referido a la articulación afectada al realizar actividades tales como caminar, usar escalas, usar las manos. El dolor tiene características mecánicas, es decir aparece y empeora con la actividad, tiende a mejorar con el reposo. Se puede acompañar de una rigidez matinal breve. Se encuentran pocos o ningún síntoma inflamatorio local. También puede haber deformidad articular, atrofia muscular e inestabilidad. Muchos pacientes consultan principalmente por el temor a que la enfermedad progrese como lo hace usualmente la artritis reumatoide.

Para hacer el diagnóstico suele ser suficiente con la historia clínica. Se pueden encontrar nódulos de Heberden, rizartrosis, roce, crepitación, osteofitos, deformidad angular, restricción de arcos de movilidad, ausencia de signos inflamatorios. Si hay dudas se puede hacer una radiografía simple, aunque debe tenerse siempre presente que existe regular concordancia entre la clínica y la radiología. A veces

se requieren laboratorios complementarios según hallazgos adicionales en cada caso individual.

Debido al carácter crónico de una enfermedad asociada con dolor, los pacientes con OA buscan permanentemente y se ven expuestos a la oferta continua de curas milagrosas y mejunjes exóticos -de dudosa eficacia y no pocas veces peligrosos-, que circulan en un mercado multimillonario en permanente crecimiento.

Educación y desmitificación

La educación y la eliminación de mitos deben hacerse tanto al paciente como a muchos médicos de atención primaria. Es frecuente encontrar pacientes con artrosis a quienes le quitaron la carne, le prohibieron caminar y salir de casa y le pusieron a gastar grandes sumas de dinero en productos mal llamados “naturistas”.

Algunos puntos básicos del enfoque terapéutico son los siguientes:

- Eduque; sea sincero, no existen curas milagrosas, evite medicalizar.
- Desaconseje las medicinas sugeridas en internet o por las vecinas.
- Promueva ejercicio, según gustos, disponibilidad y tolerancia.
- No se vuelva más generador de discapacidad que la enfermedad.
- Reducción de peso, no fumar, dieta saludable, moderar actividad.
- Analgesia a demanda, evalúe respuesta y tolerancia.

Retos clínicos en consulta externa

Osteoartritis: tratamiento

- No formule medicamentos por moda y con dudosa eficacia terapéutica.

Tratamiento no farmacológico

Debe promoverse la reducción de peso a través de dieta saludable y ejercicio aeróbico a tolerancia. En algunos casos será necesario el tratamiento farmacológico o incluso quirúrgico de la obesidad. La actividad física moderada por medio de una caminata, aparatos seguros, piscina o un grupo de gimnasia tiene beneficios en la reducción de dolor, mejorar la funcionalidad, mejorar el equilibrio y la fuerza, además de los efectos benéficos en el hueso, el endotelio, la salud mental, el control del peso, entre otros. El paciente debe conocer sobre su enfermedad, sus opciones de tratamiento y su pronóstico. Se ha demostrado que esta educación al paciente mejora la calidad de vida de estos y reduce las consultas médicas y el gasto de recursos.

Tratamiento farmacológico

- Acetaminofén 1 o 2 tabletas cada 6 a 8 horas.
- A necesidad, se puede usar antes de la actividad.
- Combinar con opioides débiles.
- Colchicina 1 diaria (0,5 mg), evaluando respuesta y tolerancia.
- Ensayar esteroide intraarticular.
- Osteoartritis erosiva de manos: dosis bajas de glucocorticoides.
- Capsaicina tópica.
- AINE ocasional, por muy pocos días, revisar contraindicaciones.

Aceptando que puede haber controversia en la interpretación de las evidencias y que incluso diferentes guías pueden dar recomendaciones diferentes, en mi opinión yo no recomiendo el uso de:

- Glucosamina.
- Condroitina.
- Viscosuplementación.
- Diacereína.
- Harpagofitum.
- Colágeno hidrolizado.
- Cartílago de tiburón.
- Campos electromagnéticos.
- Acupuntura.

No es posible revisar en este espacio una a una las evidencias a favor o en contra de cada una de las intervenciones inventadas para los pacientes con OA, así que mostraremos solamente un ejemplo reciente y representativo de por qué no parece justificado usar los productos mencionados.

En Cochrane aparecen muchas revisiones sistemáticas de intervenciones para OA. Miremos la de condroitina en OA de rodilla. Según la fuente señalada se obtiene respuesta en 47 de 100 pacientes con placebo versus 53 de 100 pacientes que reciben Condroitina. Esa pequeña diferencia porcentual en el riesgo absoluto indica que es necesario tratar a 17 personas con Condroitina para que una de ellas obtenga respuesta. Debe uno preguntarse, además, ¿cuál es la respuesta que obtienen los pacientes? También es bastante desalentador el resultado individual. El tamaño del efecto no parece ser de gran relevancia clínica: los pacientes que

usaron placebo midieron su dolor en 3/10, los que tomaron Condroitina lo midieron en 2/10.

Tratamiento quirúrgico

En general, las respuestas con el tratamiento no quirúrgico son usualmente frustrantes. La reducción en el peso suele ser transitoria, la respuesta a acetaminofén es moderada en el mejor de los casos, la adherencia a programas de ejercicio o terapia disminuye con el tiempo, los efectos positivos del ejercicio desaparecen rápidamente y la enfermedad progresa inexorablemente en una gran proporción de pacientes.

En muchos casos una intervención quirúrgica tal como osteotomías, artrodesis o prótesis articulares, entre otras, pueden ser de gran ayuda para mejorar el dolor y la función de los pacientes. El procedimiento indicado en cada caso requiere el análisis individual por parte del ortopedista teniendo en cuenta además los gustos, las expectativas y las comorbilidades de cada paciente.

Es importante tener presente algunos criterios de remisión al ortopedista tales como:

- Dolor incontrolable a pesar de haber agotado la escala terapéutica.
- Dolor nocturno que dificulta el sueño.
- Alteración importante de la función mecánica.
- Dolor controlado pero marcado varo que se puede beneficiar de una osteotomía valguzante precoz.

Al reumatólogo debería remitirse cuando el paciente sigue muy sintomático para descartar otros diagnósticos como una artropatía inflamatoria o un reumatismo de tejidos blandos asociado incluyendo la posibilidad de fibromialgia. Asimismo, cuando estemos frente a formas infrecuentes de

artrosis: pacientes jóvenes o de localizaciones atípicas (que puedan hacer pensar en una artrosis secundaria).

Conclusiones

- La artrosis es una enfermedad frecuente y en aumento.
- El diagnóstico se basa en la anamnesis y examen físico.

- Deben descartarse y tratarse causas secundarias o condiciones asociadas como tendinitis, fibromialgia, cristales, etcétera.
- Aunque se ha postulado un componente inflamatorio (que dispara o perpetúa el daño estructural) y se han ensayado muchos fármacos con la intención de modificar el curso natural de la enfermedad, a la fecha el enfoque sigue siendo sintomático.

Referencias

- A1. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26:355–69.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:1145–55.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22:363–88.
- Nelson AE, Jordan JM. Osteoarthritis: epidemiology and classification. En: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. Fifth edit. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1709–16.
- Altman RD. Clinical features of osteoarthritis. En: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. Fifth edit. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1723–30.
- Aigner T, Schmitz N. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. En: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. Fifth edit. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1741–59.
- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
- Restrepo-Escobar M, Carmona M, Donado J. Revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento con colchicina en pacientes adultos con osteoartritis de rodilla. *Rev Colomb Reumatol* 2017;24(2):102-111.

Papel del médico no reumatólogo en el manejo del paciente con artritis reumatoide

Gloria María Vásquez Duque

Internista, especialista en reumatología.

Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que afecta aproximadamente el 0,8%-1% de la población mundial, con una incidencia estimada de 29 casos por 100000 en países del norte Europa. La AR se caracteriza por una artritis crónica inflamatoria que, sin tratamiento, ocasionará destrucción y deformidades articulares y posiblemente un importante deterioro funcional y discapacidad. Las recomendaciones actuales apoyan un tratamiento temprano e intensivo para controlar la actividad de la enfermedad, reducir la progresión de daño en las articulaciones, mantener la función y mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR. El objetivo de este manuscrito es describir y establecer el papel insustituible de los médicos generales, de familia e internistas en la atención de los pacientes con AR.

Con el fin de abarcar varios aspectos, se tratarán de la siguiente forma:

Papel en el diagnóstico

Papel en el inicio de la terapia

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Glucocorticoides (GC)
- Medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD)

Papel en el seguimiento

- Adherencia
- Toxicidad

Papel en el reconocimiento y tratamiento de las comorbilidades

- Enfermedad cardiovascular
- Osteoporosis

Papel como consejero

- Gestación
- Lactancia

Papel en el diagnóstico

Se ha enfatizado la importancia del diagnóstico temprano de esta entidad, existen evidencias de que si se estableciera un manejo en las primeras 12 semanas del inicio de los síntomas se aumentaría la probabilidad de reducir la discapacidad y de lograr remisión. Aun conociendo esto, el retardo en el inicio de alguna estrategia terapéutica en pacientes con AR está en el rango de las 16 a las 38 semanas en diferentes países, lo que lleva a cuestionarse ¿por qué se da este retraso?, ¿cuáles son las barreras que conllevan a que un médico no reumatólogo

tome la decisión de iniciar la terapia o de lograr la evaluación temprana por reumatología?

Para clarificar este aspecto se realizó un estudio descriptivo exploratorio entre enero y septiembre de 2014 con médicos generales de Bélgica, utilizando entrevistas cara a cara y se les permitió expresar sus creencias, sus actitudes y experiencias ante el paciente con AR temprana.

Las preguntas utilizadas en esta encuesta fueron:

- En promedio, ¿cuál es el número de pacientes recién diagnosticados con AR por año en su práctica general?
- ¿Cuáles han sido sus experiencias en la detección de pacientes con AR?
- ¿En qué circunstancias un paciente es referido al reumatólogo?
- ¿Cuáles han sido sus experiencias con el proceso de derivación de pacientes?
- ¿Cómo describiría el proceso de referencia del paciente?
- ¿Cuáles son las principales dificultades con respecto a la detección y referencia del paciente?

Este estudio permitió establecer que los médicos de primer nivel utilizaban las siguientes herramientas para la detección temprana: exámenes de laboratorio, imágenes, e historia clínica y examen físico. Los médicos declararon que basados en los signos o síntomas clínicos, con o sin un examen exhaustivo, la disponibilidad adicional de las medidas objetivas podría proporcionar una sensación de tranquilidad para tomar decisiones en el proceso de detección de esta entidad. Un hallazgo uniforme entre los médicos fue el deseo de que su sospecha de AR temprana fuera confirmada por un reumatólogo, independientemente de la fuerza de su sospecha. Los médicos mencionaron muchas barreras percibidas para la detección de AR temprana.

En primer lugar, se les hizo difícil su detección ya que los síntomas son a menudo inespecíficos, en consecuencia, los médicos de atención inicial tienden a pensar en la AR temprana solo cuando un paciente ya muestra unos claros signos inflamatorios. Adicionalmente, expresaron que para estar más seguros se tomaban más tiempo con el paciente y necesitaba varias citas. Muchos de ellos expresaron también sentirse inseguros con respecto a establecer este diagnóstico. Tuvieron dudas con respecto a si sus técnicas de detección clínicas y de laboratorio son adecuadas.

Posiblemente, esta incertidumbre se deba a la baja frecuencia con que los médicos de atención inicial evalúen pacientes con AR temprana. Muy frecuentemente los médicos se confunden porque las pruebas diagnósticas como exámenes de laboratorio o de imágenes no son concluyentes, y esto los hace dudar más de su posibilidad diagnóstica. Otra de las barreras, es lo difícil que puede llegar a ser el diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumáticas como osteoartritis y enfermedades por cristales. En general, esta dificultad no se debió a la falta de conocimiento de los médicos acerca de la AR temprana sino sobre cómo actuar sobre la detección temprana de AR. Los médicos confían mucho en los exámenes de laboratorio más que en la presentación clínica, pero debe tenerse claro que hasta el 40% de los pacientes con AR temprana pueden tener negativo el factor reumatoide. El desafío en la práctica general con una baja incidencia de AR temprana es usar técnicas de evaluación que sean útiles para la detección.

Similar a lo descrito por otros estudios cualitativos, la incertidumbre de los médicos generales para identificar las características clínicas, se debió principalmente a lo leve y de lenta instauración de los síntomas y lo poco específicos. Por estas razones, múltiples estudios sugieren que los médicos de atención inicial necesitan una mayor comprensión de los primeros síntomas que les permitan distinguir una AR temprana de otros síndromes. Se reconoce entonces la necesidad de mejorar el nivel de confianza de los médicos de atención inicial que les permita facilitar el proceso de detección en las fases iniciales de la enfermedad.

Después de detectada una AR temprana, idealmente, o una AR establecida y de que por parte de los médicos de atención inicial, se expresa la necesidad de una evaluación por reumatología, ¿cómo se da esta remisión y cuales han sido las barreras detectadas en los diferentes estudios para esta remisión? Los médicos mencionaron tres factores que determinaban su decisión de remitir al paciente. Primero, algunos médicos esperan poder confirmar su diagnóstico de AR por los análisis de sangre o por las imágenes, mientras que otros remiten de inmediato, tratando de no perder tiempo. En segundo lugar, los médicos de cabecera consideraron el deseo del paciente de ser remitido o no, incluso si ellos están en desacuerdo con el deseo del paciente. Un último factor que afectó la decisión de remisión fue la respuesta del paciente a los AINE, pues algunos médicos la posponen si encuentran una respuesta positiva a los AINE. La forma en como el paciente se remitió también es variable entre los médicos. Algunos llamaron al reumatólogo personalmente mientras que otros dejaron que los pacientes o su aseguradora de salud obtuvieran la cita. En este proceso de remisión también hubo diferencias en la forma en que la información se le envió al reumatólogo. Algunos médicos proporcionaron todos los resultados de las pruebas, otros dieron mayor importancia a una referencia rápida sin detallar ningún resultado.

En este proceso de referencia los médicos de atención inicial evidenciaron dos barreras. La primera fue la limitada disponibilidad de los reumatólogos y la segunda el tiempo de espera para una cita. Los médicos identificaron estos retrasos como frustrantes para sus pacientes y ellos mismos ya que percibieron que los pacientes querían la ayuda de inmediato. En otro estudio se confirman los mismos problemas, la mayoría de los pacientes (29/37) consultaron a sus médicos de cabecera cuando los síntomas comenzaron, pero muchos (14/37) informaron frustración en retrasos en la remisión a los especialistas; solo un paciente expresó haber sido referido tempranamente. Algunos pacientes (4/37) informaron que las remisiones a especialista dependían de que los exámenes de sangre fueran positivos.

La visión del reumatólogo con respecto a la remisión de estos pacientes fue también interesante ya que su percepción fue

que las remisiones eran retrasadas, y muy variables en el tiempo y calidad; se evidenciaba que los retrasos se debían a la espera de los resultados de laboratorio, la respuesta a AINE o GC y a la consideración de los médicos de atención inicial de asumir la posición de “guardianes de la atención especializada”, alargando así el tiempo de remisión.

Pero ¿cuáles pruebas de laboratorio son las utilizadas que determinan tanto la remisión? En casos de monoartritis, oligoartritis o poliartritis 1.215 (100%) de los médicos de familia y 101 (92%) de los reumatólogos recomendaron pruebas de laboratorio antes de remitirlo a esta especialidad. Hubo resultados similares entre todos los participantes reumatólogos y médicos de atención inicial en la necesidad de solicitar reactantes de fase aguda y completar el conteo sanguíneo, antes de la referencia. Se observaron diferencias en las recomendaciones de los reumatólogos y los médicos de atención inicial con respecto a la necesidad de solicitar factor reumatoide antes de la remisión (77% frente a 91%, $p < 0,001$), una pequeña mayoría de médicos de cabecera (59%) y reumatólogos (62%) votaron por que sí se realizara la prueba de anticuerpos contra péptidos citrulinados antes de la remisión. Vale la pena resaltar los porcentajes de los reumatólogos y médicos de atención inicial que recomiendan las pruebas siendo mayores del 95% con respecto a los reactantes de fase aguda y menores al 70% para recomendar las pruebas especializadas.

Podemos concluir que hace falta enfatizar en el proceso formativo de las características clínicas de estos pacientes para fortalecer el papel de los médicos de atención inicial en el diagnóstico temprano y remisión adecuada de los pacientes hacia el reumatólogo. Además de resaltar la importancia de pruebas más sencillas como los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación o proteína C reactiva) en la detección temprana, sobre pruebas más específicas como el factor reumatoide y los anticuerpos contra péptidos citrulinados, que pueden retrasar la remisión y no siempre son positivas; ya que su sensibilidad puede oscilar entre un 60-70%. Adicionalmente, se debe recordar el escaso valor de las imágenes (radiografías) en estadios tempranos de enfermedad.

Por todo esto es importante destacar el valor de una buena historia clínica y un cuidadoso examen físico, como se subraya en el consenso de la Liga Europea para el Reumatismo (EULAR) para detectar cuáles pacientes con artralgias tienen más probabilidad de que tengan una AR temprana (duración <1 año). El consenso sugirió que siete parámetros son fundamentales para establecer la diferencia: síntomas localizados en articulaciones metacarpofalángicas (MCP), duración de la rigidez matutina ≥ 60 min, que la mayoría de los síntomas se presenten y sean más acentuados en la mañana, la existencia del antecedente de un familiar de primer grado con AR, la dificultad para empuñar y una prueba de compresión de las articulaciones MCP positiva (dolor).

Papel en el inicio de la terapia

La siguiente pregunta es si los médicos no reumatólogos tienen algún papel en el inicio de la terapia. La mayoría de los médicos que reciben inicialmente a los pacientes se sienten confiados en utilizar los AINE, pero esperar la respuesta a estos medicamentos fue una de las razones más frecuentemente encontradas para el retraso de la remisión oportuna al reumatólogo.

En un estudio se les preguntó a médicos de cabecera y reumatólogos si los médicos de cabecera deberían comenzar el tratamiento con GC en pacientes que habían mostrado una respuesta insuficiente a los AINE. Hubo desacuerdos significativos entre ambos grupos. Mientras que el 43% de los médicos de atención inicial pensarían que siempre prescribirían GC, solo el 11% de los reumatólogos eran de la opinión de que estos medicamentos deberían ser prescritos por el médico de atención inicial antes de la remisión ($p < 0,001$) y el 32%, incluso lo contraindicaron, para así evitar el enmascaramiento de los síntomas de la enfermedad. Hubo diferencias significativas en los distintos grupos demográficos de médicos de atención inicial. En áreas urbanas (> 10000 habitantes), los médicos generales tienden a contestar que “no” utilizarían los GC ($p=0,01$). Médicos con más experiencia auto-declarada en el campo de los trastornos musculoesqueléticos y con más dificultades de

acceso tienen una fuerte tendencia a decir “sí” a la utilización de estos medicamentos antes de la remisión ($p < 0,001$).

Podría concluirse que la decisión de esta terapia inicial está determinada por la accesibilidad de los recursos especializados del paciente y por su gravedad. Lo que sí vale la pena enfatizar es que ninguna de estas dos conductas terapéuticas es modificadora de la enfermedad y que en ellas no debe basarse la terapia a largo plazo, ya que no evitan el deterioro funcional propio de esta enfermedad. Por ende, aunque se inicien estas terapias buscando un control sintomático, no se deberían retrasar la remisión adecuada de los pacientes y no deben ser la única terapia instaurada en ellos.

Con respecto a otras terapias como los DMARD, los médicos de cabecera y los reumatólogos generalmente estuvieron de acuerdo en que su inicio debe hacerse por un especialista en enfermedades reumáticas y que solo en circunstancias especiales, como la disponibilidad limitada de un reumatólogo, podría ser iniciada por un médico general. Pero, en general los médicos no reumatólogos mostraron temores de iniciar la terapia con DMARD debido al desconocimiento de los efectos secundarios y al manejo de estos. En cuanto a la prescripción de biológicos la mayoría de los reumatólogos y médicos de atención inicial piensan que esta terapia debe iniciarse y hacerse su seguimiento por un reumatólogo.

Papel en el seguimiento

Con respecto al seguimiento, los médicos de cabecera demostraron preocupación en seguir a los pacientes por el conocimiento limitado que se tiene sobre los DMARD y por temor a los efectos secundarios frecuentemente mencionados por los pacientes. Otra barrera fue la percepción de la falta de cumplimiento del paciente al tratamiento, como resultado de los efectos secundarios, la resistencia de los pacientes a un tratamiento intensivo o, paradójicamente, porque hubo una reducción significativa en los síntomas llevando a los pacientes al abandono de la terapia. Finalmente, otra de las barreras que experimentaron

los médicos generales fue la imposibilidad de prestar un cuidado compartido y la comunicación insuficiente con los reumatólogos, en consecuencia, se genera un sentimiento de que “perdieron” a su paciente al remitirlo al reumatólogo ya que los sistemas conducían que los reumatólogos se hacían cargo totalmente de la atención del paciente y esto era frustrante para algunos médicos de cabecera, debido a la imposibilidad de supervisar la atención médica global de su paciente.

Todo esto nos motiva a que debemos mejorar los canales de comunicación, ya que no es función de los médicos de atención inicial tener toda la información de los medicamentos utilizados en reumatología cuando la frecuencia de evaluaciones de un paciente bajo estas terapias es tan baja, pero sí es responsabilidad de todos buscar unas fuentes adecuadas de información, establecer mecanismos de comunicación con quienes tienen el conocimiento y no tomar decisiones si se desconocen las consecuencias de estas.

Papel en el reconocimiento y tratamiento de las comorbilidades

Cada vez hay más pruebas de que los pacientes con AR sufren un aumento de las enfermedades cardiovasculares independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Las manifestaciones más prevalentes incluyen aterosclerosis, infarto de miocardio, pericarditis, arritmias y enfermedad cardíaca valvular. Se cree que la inflamación juega un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis y la respuesta inflamatoria sistémica en AR puede explicar el vínculo. Los estudios epidemiológicos revelan que la mortalidad cardiovascular aumenta en los pacientes con enfermedad precoz y establecida y, sorprendentemente, es peor en las mujeres, un grupo tradicionalmente con menos riesgo de mortalidad cardiovascular.

Varios estudios han demostrado que el establecer el riesgo cardiovascular en los pacientes con AR se hace con muy poca frecuencia en la atención primaria como especializada. Por esta razón EULAR ha implementado una guía para la evaluación del

riesgo cardiovascular la cual obliga a que todo paciente con AR tenga todos los estudios necesarios que permitan establecer su riesgo cada cinco años y que se tomen decisiones terapéuticas según lo encontrado. Los parámetros y evaluaciones que se recomienda realizar son control y seguimiento de la presión sanguínea, evaluar y controlar el tabaquismo, el peso corporal, la glicemia y los niveles de lípidos. Estas evaluaciones deberían realizarse por el médico de cabecera y él podría, en comunicación con el reumatólogo, tomar las decisiones terapéuticas necesarias. Por ejemplo, existen evidencias sobre el posible papel benéfico de las estatinas asociadas al tratamiento de la AR; debido a sus acciones pleiotrópicas, pueden ser particularmente útiles, no solo en el control de uno de los factores de riesgo cardiovascular, sino que pueden reducir parcialmente el proceso inflamatorio y contribuir en el control de la AR.

Los pacientes con AR tienen un mayor número de fracturas que la población general y los factores que los predisponen a este desenlace incluyen osteoporosis, inflamación crónica, inmovilidad, mayor riesgo de caídas, deficiencia de vitamina D y uso de GC. La osteoporosis (definida por un T-score < -2.5 en una densitometría ósea) es frecuente en estos pacientes y probablemente esté relacionado con un desequilibrio en la remodelación ósea dando como resultado una pérdida ósea neta. Los estudios que evalúan la pérdida ósea en AR han encontrado osteoporosis en 17 a 32% de los pacientes con AR. Incluso en la actualidad aun con diagnóstico más temprano de AR y herramientas para la detección de osteoporosis se reporta una prevalencia de 26.5% en una cohorte reciente de pacientes con AR reclutados entre 2009 y 2010. Aunque el uso de GC aumenta significativamente el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con AR, los estudios han demostrado que la baja DMO se produce incluso en ausencia de GC, ocurre de forma temprana y aumenta con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, incluso en pacientes con enfermedad por tiempos < 2 años pueden tener osteoporosis (11%) u osteopenia (24,7%). En estos pacientes no solo el estado de menopausia fue determinante en el desarrollo de osteoporosis otros factores como el bajo índice de masa corporal, la actividad de la AR y el uso de GC han sido determinantes. Ante este pa-

norama el médico de cabecera puede participar en la vigilancia y manejo de la salud ósea de estos pacientes.

Conductas para seguir, como la realización periódica de las densitometrías óseas, la formulación y control del cumplimiento con los tratamientos instaurados para el manejo de la baja densidad mineral ósea o la osteoporosis, constituyen otros de los papeles fundamentales de los médicos no reumatólogos en el manejo de los pacientes con AR.

Papel como consejero

El contacto más frecuente con el paciente le permite al médico no reumatólogo dar un apoyo muy grande en aspectos que pueden ser pasados por alta en la consulta del especialista y son de suma importancia en el manejo de estos pacientes algunos de estos son:

Gestación: evidencias de los años 30 habían sugerido que las pacientes con AR tenían evoluciones tórpidas de los embarazos, con mayor frecuencia de preeclampsia, partos prematuros y mayor número de cesáreas, estudios recientes no han podido demostrar estos hallazgos y evidencian como la evolución de los embarazos en AR se comporta de una manera muy similar a la población general.

La fertilidad no se ve afectada por la AR, por esta razón y conociendo que muchos de los medicamentos contraindican gestación (leflunomida, metotrexate), debe implementarse en acuerdo con la paciente un método efectivo de contracepción y debe siempre planearse un embarazo.

Se debe recomendar adicionalmente que las gestaciones en pacientes con metotrexate se den al menos pasados tres ciclos menstruales después de suspendido el medicamento y al menos tres meses si es el caso de un hombre con AR. Con respecto a leflunomida, se sugiere que se suspenda al menos un año antes de la gestación para disminuir sus niveles. Con respecto a los biológicos, cada vez hay más evidencia respecto

Retos clínicos en consulta externa

Papel del médico no reumatólogo en el manejo del paciente con artritis reumatoide

a su seguridad durante el embarazo, pero no existe una recomendación oficial de su utilización. Las recomendaciones con respecto a los medicamentos se resumen en la tabla.

Uno de los hallazgos interesantes de las pacientes con AR durante el embarazo es la actividad de la enfermedad y como se había sugerido previamente y se confirma en un estudio reciente, durante la gestación la enfermedad tiende a mejorar o mantenerse estable y presentan una reactivación en el postparto, este aspecto también debe dársele a conocer a la paciente para que entienda y planee su manejo.

Lactancia: dos aspectos son importantes con respecto a la lactancia y la AR, uno son los medicamentos y otro es la actividad de la enfermedad.

Con respecto a los medicamentos, la evidencia es muy débil porque en los estudios clínicos las mujeres embarazadas o lactantes no son reclutadas lo que dificulta la acumulación del conocimiento, en general, las recomendaciones más se deducen de la experiencia, de los reportes de caso y de los efectos conocidos de cómo actúan los medicamentos. Las recomendaciones se adjuntan en la tabla.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, en un estudio de 31 nacimientos vivos después del diagnóstico de AR, 22 mujeres amamantaron (71%), y de estos, 16 (73%) tomaron al menos un medicamento para la AR. Los medicamentos tomados durante la lactancia incluyeron AINE (n = 10; 45%), inhibidores del TNF (n = 6; 27%), hidroxicloroquina (n = 6; 27%), sulfasalazina (n = 5; 23%) y GC (n = 2; 9%). Entre las mujeres que amamantaron, el 23% habían mejorado de la enfermedad después del embarazo, el 14% se mantuvo igual y el 64% empeoró. Por el contrario, ninguna de las mujeres que no amamantaron mejoró la actividad de la enfermedad, el 56% permaneció igual y el 44% empeoraron (p = 0,04). Aunque no es estadísticamente significativo, todos los seis pacientes que no tomaron medicamentos mientras la lactancia, reportaron empeoramiento de la actividad de la enfermedad después del embarazo, en comparación con la mitad de los 16 pacientes que tomaron

medicamentos mientras amamanta. Estas evidencias permiten sugerir que la lactancia no contraindica el manejo de la AR, que posiblemente se necesite un manejo juicioso en esta etapa ya que existe un mayor riesgo de reactivación de la enfermedad y que existen medicamentos seguros para utilizarse

en este periodo. Estos constituyen algunos de los retos a los cuales un médico no reumatólogo se ve enfrentado cuando en su consulta tiene al frente un paciente con AR. El manejo de estos aspectos puede ser determinante en la evolución de esta enfermedad.

MEDICAMENTO	EMBARAZO	LACTANCIA
AINE	Pueden alterar la fertilidad. Deben suspenderse a las 32 semanas por riesgo de cierre prematuro del ductus.	Bajas concentraciones en la leche. Compatible.
Glucocorticoides	Los no fluorinados se metabolizan en la placenta. Compatibles. Utilizar la dosis más baja.	Compatibles
Metotrexate	Teratógeno conocido. Suspender tres meses antes de la gestación.	Se detecta en la leche.
Leflunomida	Teratógeno en animales. Estudio pequeño sugiere que no es riesgoso en humanos. Se sugiere periodo de lavado con colestiramina.	Evitar. Datos insuficientes.
Sulfazalasia	Compatible con el embarazo a dosis de 2 g/día. Se sugiere suplementar con ácido fólico.	Compatible en bebés a término, evitar en prematuros.
Hidroxicloroquina	Compatible.	Compatible.
Inhibidores del TNF	La mayoría cruzan la placenta. La mayoría de los estudios sugieren que no hay riesgo. Etanercept y certolizumab tienen la más baja transferencia trasplacentaria. Se deben posponer la vacunación con compuesto vivos al bebe hasta por seis meses (por ejemplo, BCG).	Compatible.
Otros biológicos	Muy pocos datos. Evitar.	Evitar. Pocos datos.

Modificada de Bermas BL. *Lactation and Management of Postpartum Disease. Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):249-262.

TABLA 1. Medicamentos utilizados durante el embarazo y lactancia en pacientes con AR

Referencias

- A1. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1292-5.
- Meyfroidt S, Stevens J, De Lepeleire J, Westhovens R, De Cock D, Van der Elst K, Vanhaecht K, Verschueren P. A general practice perspective on early rheumatoid arthritis management: A qualitative study from Flanders. *Eur J Gen Pract.* 2015;21(4):231-7.
- Brent LH. Inflammatory arthritis: an overview for primary care physicians. *Postgrad Med.* 2009 Mar;121(2):148-62.
- Pollard LC, Graves H, Scott DL, Kingsley GH, Lempp H. Perceived barriers to integrated care in rheumatoid arthritis : views of recipients and providers of care in an inner-city setting. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):19.
- Puchner R, Edlinger M, Mur E, Eberl G, Herold M, Kufner P, Puchner A, Puchner SE, Redlich K, Alkin A, Machold K. Interface Management between General Practitioners and Rheumatologists-Results of a Survey Defining a Concept for Future Joint Recommendations. *PLoS One.* 2016 7; 11(1):e0146149.
- van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, Fonseca JE, Hetland ML, Humby F, Kvien TK, Niedermann K, Nuño L, Oliver S, Rantapää-Dahlqvist S, Raza K, van Schaardenburg D, Schett G, De Smet L, Szücs G, Vencovský J, Wiland P, de Wit M, Landewé RL, van der Helm-van Mil AH. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491-496.
- Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR classification criteria for RA: how are the new criteria performing in the clinic?. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 6:vi10-5.
- Weijers JM, Rongen-van Dartel SAA, Hoevenaars DMGMF, Rubens M, Hulscher MEJL, van Riel PLCM. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. *Ann Rheum Dis.* 2017;22.
- Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-331.
- Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2801-2812.
- Eudy AM, McDaniel G, Clowse MEB. Pregnancy in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2017; 8.
- Bermas BL. Lactation and Management of Postpartum Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):249-262.
- de Jong PH, Dolhain RJ. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):227-237.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)

Juan Carlos Restrepo Gutiérrez

Hepatólogo Clínico y de Trasplante Hepático. Profesor Titular UdeA.

Jefe Sección Gastrohepatología Facultad de Medicina UdeA.

Coordinador Especialización en Hepatología UdeA.

Miembro Grupo de Investigación en Gastrohepatología UdeA.

Coordinador Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante Hepático HPTU-UdeA

Definición

La EHGNA se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa hepática, que se asocia a una resistencia a la insulina (RI), y se define por la presencia de esteatosis en $> 5\%$ de los hepatocitos según lo indicado por el análisis histológico o por una fracción grasa de densidad protónica (que proporciona una estimación aproximada de la fracción de volumen de material graso presente en el hígado) $> 5,6\%$ según lo indicado por la espectroscopia de resonancia magnética protónica (1H-MRS) o la resonancia magnética (RM) selectiva de grasa/agua cuantitativa. La EHGNA incluye dos trastornos anatomopatológicamente diferentes que tienen pronósticos distintos: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); esta última, abarca un amplio espectro de gravedad de la enfermedad del que forman parte la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC)⁽¹⁾.

El diagnóstico de la EHGNA exige descartar tanto las causas secundarias como el consumo diario de alcohol > 30 g en los varones y > 20 g en las mujeres⁽²⁾. Un consumo de alcohol por encima de estos límites indica una hepatopatía alcohólica. La relación entre el alcohol y la lesión hepática depende de varios cofactores (tipo de bebida alcohólica,

patrones de consumo, duración de la exposición y susceptibilidad individual/genética), lo cual hace que los umbrales cuantitativos simples sean, al menos en parte, arbitrarios. Concretamente, los pacientes que consumen cantidades moderadas de alcohol pueden presentar de todos modos una predisposición a la EHGNA si tienen factores de riesgo metabólicos. Es de destacar que las repercusiones globales de los factores de riesgo metabólicos en la aparición de la esteatosis parecen ser mayores que las que tiene el alcohol en estos pacientes⁽³⁾. El diagnóstico definitivo de la EHNA requiere una biopsia hepática.

Fisiopatología

La alimentación rica en calorías, el exceso de grasas (saturadas), los carbohidratos refinados, las bebidas edulcoradas con azúcar, el consumo elevado de fructosa y la dieta occidental⁽⁴⁾, se han asociado al aumento de peso y la obesidad, y más recientemente a la EHGNA. Un consumo elevado de fructosa puede aumentar el riesgo de EHNA y fibrosis avanzada, aunque en esta asociación puede haber un factor de confusión debido al consumo excesivo de calorías o a los estilos de vida poco saludables y la conducta sedentaria⁽⁵⁾, que son más frecuentes en los pacientes con EHGNA⁽⁶⁾.

Se han identificado varios modificadores genéticos de la EHNA⁽⁷⁾, pero son pocos los que han sido validados de manera sólida. La asociación genética mejor caracterizada es la que existe con el PNPLA3, que se identificó inicialmente en estudios de asociación de genoma completo y fue corroborada en múltiples cohortes y grupos étnicos en los que constituye un modificador de la gravedad de la EHNA en todo el espectro histológico del trastorno^{(8) (9)}. Recientemente, se ha descrito que el gen TM6SF2 es otro modificador de la enfermedad^{(10) (11)}, y ello puede tener utilidad clínica para facilitar la estratificación del riesgo de morbilidad de causa hepática frente a la cardiovascular. La variante rs738409 del PNPLA3 confiere también una susceptibilidad al trastorno y afecta al patrón histológico de la EHNA y la fibrosis en los niños y adolescentes obesos⁽¹²⁾. Se ha elaborado una puntuación de riesgo de EHNA basada en cuatro polimorfismos que ha sido validada en niños obesos con elevación de las enzimas hepáticas⁽¹³⁾.

Epidemiología

La EHNA es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales, y afecta a un 17-46% de los adultos, con diferencias según el método diagnóstico empleado, la edad, el sexo y el origen étnico⁽¹⁴⁾. Su frecuencia es paralela a la prevalencia del SMet y sus componentes que aumentan también el riesgo de desarrollar una enfermedad más avanzada, tanto en los adultos como en los niños. La EHNA se da también en un 7% de las personas de peso normal (delgadas)⁽¹⁵⁾, con una mayor frecuencia en las mujeres a una edad más temprana y con enzimas hepáticas normales. No obstante, su hepatopatía puede ser progresiva⁽¹⁶⁾. Las determinaciones de la incidencia de la EHNA son escasas. Se ha descrito una cifra de 20-86/1000 años-persona basada en la elevación de enzimas hepáticas y/o en la ecografía (ECO), y de 34/1.000 por año según la 1H-MRS⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico

La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico de la EHNA y es la única técnica que permite diferenciar de manera fiable el HGNA debido a una EHNA, a pesar de las limitaciones que comporta la variabilidad en el muestreo⁽¹⁸⁾. El HGNA incluye: a) esteatosis sola, b) esteatosis con inflamación lobulillar o portal, sin degeneración balonzante, o bien, c) esteatosis con degeneración balonzante pero sin inflamación⁽¹⁹⁾. El diagnóstico de la EHNA requiere la presencia conjunta de esteatosis, degeneración balonzante e inflamación lobulillar^{(19) (21)}. Otras características histológicas que pueden observarse en la EHNA pero que no son necesarias para el diagnóstico son: inflamación portal, infiltrados de polimorfonucleares, cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos apoptóticos, núcleos vacuolados claros, esteatosis microvacuolar y megamitocondrias. Con frecuencia hay también una fibrosis perisinusoidal, pero esta no forma parte de los criterios diagnósticos; el término EHNA "límitrofe" (borderline) es confuso, innecesario, y debiera abandonarse. El sistema de puntuación NAS (puntuación de actividad de EHNA) no debe utilizarse para el diagnóstico de la EHNA sino para la evaluación de la gravedad de la enfermedad, una vez establecido el diagnóstico mediante la evaluación histológica global.

Los marcadores no invasivos deben tener como objetivo: i) en el ámbito de la atención primaria, identificar el riesgo de EHNA en los individuos con un riesgo metabólico elevado; ii) en el ámbito de la asistencia secundaria y terciaria, identificar a los individuos con un peor pronóstico, por ejemplo, los que tienen una EHNA grave; iii) vigilar la progresión de la enfermedad y iv) predecir la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Si se alcanzan estos objetivos se podría reducir la necesidad de realizar biopsias hepáticas⁽¹⁾.

La ecografía es la exploración de primera línea para el diagnóstico por la imagen de la EHNA, puesto que aporta una información diagnóstica adicional. En todos los casos en los que no se disponga de exploraciones de imagen o su uso no sea

factible (por ejemplo, en estudios epidemiológicos amplios), los biomarcadores séricos y las puntuaciones son una alternativa aceptable para el diagnóstico de la esteatosis. La estimación cuantitativa de la grasa hepática tan solo puede obtenerse mediante la 1H-MRS. Esta técnica es útil en los ensayos clínicos y en los estudios experimentales, pero resulta costosa y no se recomienda su empleo en el ámbito clínico⁽¹⁾.

Los biomarcadores y las puntuaciones de la fibrosis, así como la elastografía transitoria, son métodos no invasivos aceptables para la identificación de los casos de bajo riesgo de fibrosis avanzada/cirrosis. La combinación de biomarcadores/puntuaciones con la elastografía transitoria podría aportar una exactitud diagnóstica adicional y podría evitar la realización de un cierto número de biopsias hepáticas diagnósticas. La vigilancia de la progresión de la fibrosis en la práctica clínica puede basarse en una combinación de biomarcadores/puntuaciones y elastografía transitoria; aunque esta estrategia está pendiente de validación. La identificación de la fibrosis avanzada o la cirrosis mediante biomarcadores séricos/puntuaciones y/o elastografía es menos exacta y requiere una confirmación mediante biopsia hepática según el contexto clínico. En pacientes seleccionados con un riesgo elevado de progresión de la hepatopatía, la vigilancia debe incluir una nueva biopsia hepática después de un seguimiento de al menos cinco años⁽¹⁾.

Trastornos metabólicos frecuentes relacionados con la EHGNA

La HOMA-IR proporciona un indicador sustitutivo indirecto de la RI en los individuos sin diabetes, en consecuencia, su empleo puede recomendarse siempre que se hayan establecido unos valores de referencia adecuados. La HOMA-IR tiene una utilidad limitada para el diagnóstico de la EHGNA en pacientes con factores de riesgo metabólicos. Podría confirmar una alteración de la sensibilidad a la insulina, con lo que iría a favor de un diagnóstico de EHGNA asociada a RI en casos de poca certeza diagnóstica (por ejemplo, esteatosis definida por la ecografía con

un peso corporal normal). Durante el seguimiento, la HOMA-IR podría facilitar la identificación de los pacientes con riesgo de EHNA o de progresión de la fibrosis en casos seleccionados. Una mejora de la HOMA-IR durante la reducción de peso puede indicar una mejora metabólica que podría ser beneficiosa para la EHGNA. El seguimiento es obligado en la obesidad, que constituye el principal fenotipo y estado de riesgo para la EHGNA, motivada por la RI, y aumenta también el riesgo de enfermedad avanzada. La mayor parte de las personas delgadas con EHGNA muestran una RI y una alteración de la distribución de la grasa corporal, a pesar de tener una alteración metabólica menos grave que la de la EHGNA con sobrepeso. No obstante, en ellas es necesario llevar a cabo un seguimiento debido a la posible progresión de la enfermedad.

En las personas con EHGNA, el examen de detección sistemática de la diabetes es imprescindible, mediante determinaciones en ayunas o en muestras aleatorias de la glucemia o de la HbA1c y, si se dispone de ello, con una SOG de 75 g estandarizada, en los grupos de alto riesgo. En los pacientes con DMT2, debe buscarse la posible presencia de una EHGNA con independencia de los niveles de enzimas hepáticas, puesto que dichos pacientes tienen un riesgo elevado de progresión de la enfermedad.

Aunque la EHGNA es un factor de riesgo para el CHC, que puede aparecer también en un estadio precirrótico, y el riesgo aumenta en mayor medida en presencia del polimorfismo C>G rs738409 del gen PNPLA3, en la actualidad no puede hacerse ninguna recomendación respecto al momento de aplicación de la vigilancia ni a su relación de coste-efectividad^{(22) (28)}.

Tratamiento

Fundamento. Un tratamiento satisfactorio de la EHNA deberá mejorar los resultados clínicos, es decir, reducir la mortalidad asociada a la EHNA, así como la progresión a la cirrosis o el CHC. La resolución de las lesiones histológicas que definen la

EHNA se acepta actualmente como objetivo para la valoración indirecta, en especial en los ensayos clínicos. Tan solo existen unos pocos ensayos controlados y aleatorizados (ECA) de un diseño adecuado, en los que se haya utilizado la mejoría/regresión de la necroinflamación y/o la fibrosis hepáticas como criterios de valoración clínicos principales^{(29) (30)}. Los datos epidemiológicos sugieren la existencia de una estrecha relación entre un estilo de vida poco saludable y la EHGNA⁽³¹⁾, lo cual hace que la modificación del estilo de vida sea imprescindible en todos los pacientes. Es de destacar que un consumo diario de alcohol de hasta 30 g (varones) o 20 g (mujeres) es insuficiente para inducir una esteatosis alcohólica y podría tener incluso un efecto protector frente a la EHGNA, la EHNA y la fibrosis en comparación con la abstinencia total. Los programas estructurados destinados a modificar el estilo de vida en el sentido de mantener una alimentación saludable y realizar una actividad física habitual son aconsejables en la EHGNA. Los pacientes sin EHNA o fibrosis deben recibir solamente un asesoramiento sobre una alimentación saludable y no deben ser sometidos a tratamientos farmacológicos para el trastorno hepático. En la EHGNA con sobrepeso/obesidad, el objetivo de la mayor parte de intervenciones en el estilo de vida es una reducción de peso del 7-10%, y ello da lugar a una mejoría de las enzimas hepáticas y la histología. Las recomendaciones alimentarias deben contemplar una restricción del consumo energético y la exclusión de los componentes alimentarios que fomentan la EHGNA (alimentos procesados y alimentos y bebidas con un contenido añadido elevado de fructosa). La composición de macronutrientes debe ajustarse según la dieta mediterránea. Tanto el ejercicio aerobio como el entrenamiento de resistencia reducen de manera eficaz la grasa hepática. La elección del entrenamiento debe individualizarse en función de las preferencias de los pacientes, con objeto de mantenerlo a largo plazo⁽⁴⁾.

La farmacoterapia debe reservarse para los pacientes con EHNA, en especial los que presentan una fibrosis significativa (estadio F2 o superior). Los pacientes con una enfermedad menos grave, pero con un riesgo elevado de progresión de la enfermedad (es decir, pacientes con diabetes, SMet, aumento persistente de la ALT, necroinflamación intensa) podrían ser

también candidatos a una prevención de la progresión de la enfermedad. Aunque no pueden hacerse recomendaciones en firme, para la EHNA podría utilizarse pioglitazona (máximos datos de eficacia, pero sin indicación aprobada a excepción de la DMT2) o vitamina E (mejor seguridad y tolerabilidad a corto plazo) o la combinación de ambas. La duración óptima del tratamiento no se conoce; en los pacientes con una elevación de la ALT en la situación inicial, el tratamiento debe detenerse si no se produce una reducción de las aminotransferasas a los 6 meses; en los pacientes con una ALT normal en la situación inicial, no pueden hacerse recomendaciones. Las estatinas pueden usarse de manera fiable para reducir el colesterol-LDL y prevenir el riesgo cardiovascular, sin que ello produzca efectos beneficiosos ni desfavorables sobre la hepatopatía. De forma análoga, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 reducen los lípidos tanto plasmáticos como hepáticos, pero no hay datos que respalden su uso específicamente en la EHNA⁽¹⁾.

Depleción de hierro: La acumulación hepática de hierro se asocia a una RI y la depleción del hierro la reduce. En la EHGNA, los niveles elevados de ferritina son frecuentes, en presencia de una saturación de transferrina variable, con independencia de los polimorfismos génicos de la hemocromatosis familiar. En estos pacientes, un programa de flebotomías para reducir las reservas de hierro hasta cerca de la ferropenia mejoró la puntuación NAS, sin que empeorara la fibrosis pero serán necesarios más datos al respecto⁽³²⁾.

Mediante la mejora de la obesidad y la diabetes, la cirugía bariátrica (metabólica) reduce la grasa hepática y es probable que también reduzca la progresión de la EHNA; los datos prospectivos existentes han mostrado una mejora de todas las lesiones histológicas de la EHNA, incluida la fibrosis.

El trasplante hepático es una intervención aceptada en los pacientes con EHNA que presentan una hepatopatía en estadio terminal, con una supervivencia global comparable a la de otras indicaciones, a pesar de una mortalidad cardiovascular superior. Los pacientes con EHNA que presentan una insuficiencia hepática y/o un CHC son candidatos a un trasplante hepático^{(33) (26)}

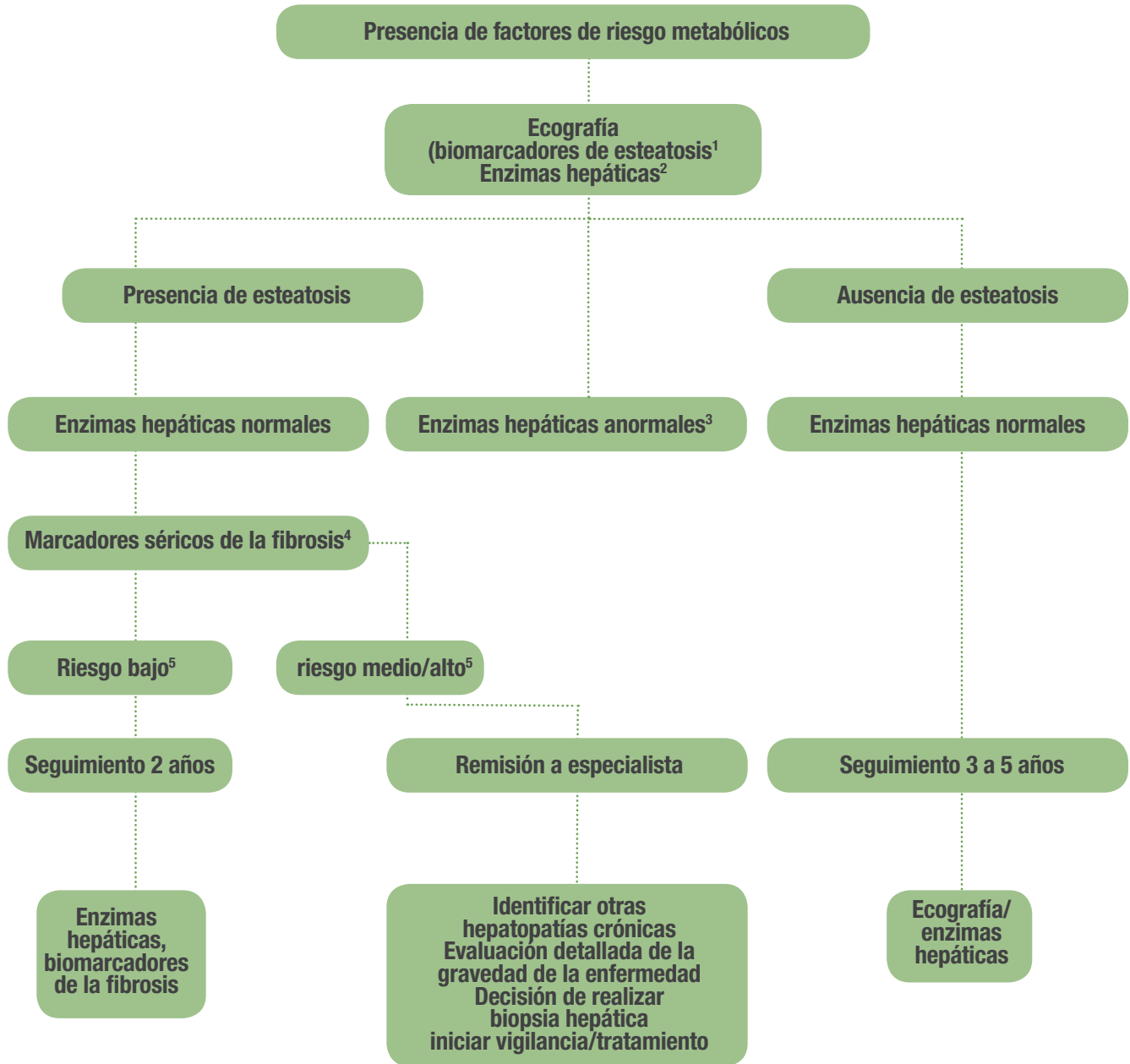


FIGURA 1. Diagrama de flujo diagnóstico para evaluar y vigilar la gravedad de la enfermedad en presencia de una sospecha de EHNA y factores de riesgo metabólicos. 1 Biomarcadores de esteatosis: Índice de hígado graso, SteatoTest, Puntuación de grasa de EHNA. 2 Pruebas de la función hepática: ALT, AST, gGT. 3 Cualquier aumento de ALT, AST o gGT. 4 Marcadores séricos de la fibrosis: puntuación de fibrosis de EHNA, FIB-4, pruebas comerciales (FibroTest, FibroMeter, ELF). 5 Riesgo bajo: indicativo de fibrosis inexistente/leve; riesgo medio/alto: indicativo de fibrosis significativa o cirrosis. Adaptado de ⁽¹⁾

Referencias

- (1) Guides Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 1388–1402
- (2) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- (3) Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112–117.
- (4) Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112.
- (5) Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416–423.
- (6) Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biringdinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–781.
- (7) Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- (8) Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1209–1217.
- (9) Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguat AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75–81.
- (10) Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM-6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
- (11) Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.
- (12) Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, Del Menico B, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:1274–1280.
- (13) Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:632–636.
- (14) Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.

- (15) Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327.
- (16) Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–798.
- (17) Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015;62:15–17.
- (18) Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.
- (19) Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13.
- (20) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
- (21) Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–575.
- (22) Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–1560.
- (23) Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C– natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:74–78.
- (24) Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015;21:739–746.
- (25) Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–910.
- (26) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
- (27) McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- (28) Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- (29) Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–778.

- (30)** Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, Placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015, [ePub Nov 19].
- (31)** Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377–3389.
- (32)** Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1251–1258.
- (33)** Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
- (34)** Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e391.
- (35)** Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, Banysch M, Saner FH, Mathe Z, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107–113.
- (36)** Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol* 2012;56:840–847.

Infección por *Helicobacter Pylori*, ¿a quién tratar?

Santiago Giraldo Ramírez

Internista, docente del departamento de medicina interna,
Universidad de Antioquia
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Introducción

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa que infecta la mucosa gástrica. Afecta gran parte de la población mundial; las tasas de infección tienen una relación directa con las condiciones socioeconómicas del individuo. Explica la mayor parte de las úlceras gástricas y duodenales no asociadas al consumo de AINES y es uno de los agentes infecciosos claramente asociado al desarrollo de cáncer.

Historia

La bacteria se aisló por primera vez por Warren y Marshall en 1983. Inicialmente se clasificó dentro del género *Campylobacter*, sin embargo, por las diferencias taxonómicas se reubicó en el género *Helicobacter* en 1989. Los autores lograron aislar el germen en mucosa gástrica, un sitio considerado para la fecha estéril, y demostraron mediante estudios de auto-ingestión de la bacteria la capacidad que tiene de colonizar el estómago. Los estudios de estos autores respecto a la patogenia del germen significaron para ellos el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005 por “El descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* y su papel en la gastritis y la enfermedad ulcerosa péptica” (1).

Epidemiología

Helicobacter pylori es la infección bacteriana crónica más frecuente en el mundo. Cerca del 50% de la población mundial está infectada y en naciones subdesarrolladas las tasas ascienden hasta el 80%. La bacteria convive con el *Homo sapiens* desde mucho tiempo atrás y se estima por análisis genéticos que el ser humano adquirió por primera vez el germen hace cerca de 58.000 años al abandonar África durante las migraciones(2).

Las condiciones socio-económicas son un factor determinante en la adquisición de la infección durante la infancia. Hay asociación entre las condiciones de hacinamiento, el número de hermanos y el número de personas que duermen en una misma cama con las tasas de infección. En naciones subdesarrolladas las tasas de infección son casi universales para la edad de 10 años, pero dicha cifra contrasta con naciones como Estados Unidos donde es rara la infección en la infancia, y donde las tasas de infección en adultos entre los 18 – 30 años son del 10%.

El modo de transmisión es aún incierto y se piensa que el ser humano es el reservorio de la enfermedad, aunque se ha demostrado que gatos, algunos primates y ovejas pueden

portar el germen. La mayoría de teorías soportan la transmisión gastro-oral, fecal-oral e incluso oral-oral. La bacteria puede ser cultivada de vómito y materia fecal diarreica. La concentración bacteriana es hasta 100 veces mayor en vómito que en saliva o materia fecal ⁽²⁾.

Los estudios de prevalencia en Colombia han mostrado que las tasas de infección en la población colombiana son altamente disímiles. Dichos valores varían de acuerdo a la región y al método diagnóstico empleado. De esta manera, se han encontrada tasas tan bajas como 3.3% (Medellín en 1991, diagnóstico histológico) y valores tan altos como 96.9% (Bogotá 1990, diagnóstico histológico). Estudios en colombianos con dispepsia muestra que las tasas de infección varían entre 36.4% y 79% ⁽³⁾⁽⁴⁾. De manera llamativa, un estudio realizado en Medellín en 342 médicos asintomáticos encontró que la prevalencia de *Helicobacter pylori* mediante prueba de aliento fue del 77.2% ⁽⁵⁾.

Patogénesis

Helicobacter pylori es un germen espiral, microaerófilo, gram negativo, con flagelos que tiene actividad ureasa, catalasa y oxidasa. Dichas características le permiten sobrevivir en el entorno ácido hostil (la mucosa gástrica). El germen está diseñado para activar su maquinaria enzimática especialmente a pH bajos. La enzima ureasa es empleada por la bacteria para alcalinizar el pH gástrico y facilitar así la subsistencia (con la conversión de urea a amonio logra elevar el pH a su alrededor). De esta manera, se estima que cerca del 10% del contenido proteico de la bacteria está representado por dicha enzima. Esta enzima cobra especial importancia dado que múltiples de los métodos de diagnóstico invasivos y no invasivos está diseñados para la detección de la misma ⁽¹⁾.

El germen induce la generación de una respuesta inflamatoria local que favorece en reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, pero a través de la enzima catalasa es

capaz de sobrevivir a dicho estrés oxidativo. La bacteria, logra obtener nutrientes que le permiten sobrevivir del exudado inflamatorio subsecuente que genera dicha respuesta inflamatoria.

La unión de la bacteria al epitelio gástrico implica la interacción de ciertas proteínas; una de las más relevantes es aquella codificada en islas de patogenicidad cag (cag PAI) la cual favorece el ingreso de material a las células del hospedero. La respuesta del hospedero a la bacteria es fundamental y explica en parte la susceptibilidad individual a generar manifestaciones clínicas derivadas de la enfermedad. Es así como polimorfismos de IL1B (un inhibidor potente de la secreción de ácido) se asocian a mayores tasas de hipocloridia y desarrollo de cáncer gástrico ⁽⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

1. Manifestaciones digestivas

Helicobacter pylori es un germen que coloniza e invade de manera selectiva la mucosa gástrica. De esta manera, la infección extra gástrica (por ejemplo, en duodeno) implica el desarrollo de cambios en la histología que favorecen la invasión por el germen. Se estima que la frecuencia de localización compromiso gástrico por *Helicobacter pylori* es la siguiente: 80% compromiso en cuerpo y antro; 8% compromiso antral exclusivo; 10% compromiso corporal exclusivo ⁽⁷⁾. Dependiendo del segmento gástrico comprometido puede variar el espectro de manifestaciones clínicas asociadas a la infección. De esta manera, el compromiso corporal gástrico o la pangastritis llevan a hipocloridia por compromiso de las células parietales y de esta manera favorece el desarrollo de atrofia y cáncer gástrico. Por el contrario, el compromiso predominantemente antral induce un entorno hiperácido al disminuir la secreción de somatostatina y favorecer el aumento en la secreción de gastrina lo que facilita el desarrollo de metaplasia gástrica a nivel duodenal y la generación de úlceras duodenales ⁽⁸⁾.

Es así como la infección por *Helicobacter pylori* es en especial importante en el desarrollo de 3 entidades: úlceras gástricas y duodenales (ocurre en 1 -10% de pacientes infectados); cáncer gástrico (0.1 – 3%) y linfoma MALT – mucosa associated lymphoid tissue (< 0.01%)⁽⁹⁾. Las úlceras duodenales son explicadas por *Helicobacter pylori* en el 90% de la población que no usa anti-inflamatorios no esteroideos (AINES); a su vez, las tasas de colonización por el germen en personas con úlceras gástricas fluctúan entre 50 – 80%; de esta manera, algunos autores proponen la erradicación empírica en personas con enfermedad ulcerosa digestiva en especial si es duodenal. Por otro lado, la infección por *Helicobacter pylori* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico de tipo intestinal; por esta razón, fue clasificado en 1994 por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer como un carcinógeno clase I. Así, se estima que *Helicobacter pylori* es responsable del 74.7% de todos los cáncer gástricos no originados en el cardias⁽¹⁰⁾. El germen induce una respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica que favorece el desarrollo de cambios histológicos secuenciales conocidos como la cascada de Correa, la cual consiste en la aparición de gastritis superficial, atrofia, metaplasia, displasia y posterior progresión a adenocarcinoma. Aunque la asociación es clara la mayoría de los pacientes no progresan al desarrollo de lesiones histológicas por lo que, a la fecha, aun es interrogado la necesidad de diagnosticar y tratar población asintomática. Otra neoplasia, el linfoma tipo MALT gástrico está fuertemente asociado a la infección por la bacteria; se ha encontrado que 60-80% de estas neoplasias en estadios tempranos son curables con la terapia de antimicrobiana⁽¹¹⁾.

2. Manifestaciones extra-digestivas:

Helicobacter pylori se ha vinculado con el desarrollo de múltiples enfermedades extra-intestinales, la mayoría de ellas con una asociación débil desde el punto de vista estadístico (**ver tabla 1**). La primera entidad descrita fue la asociación con enfermedad coronaria. Se ha reportado que la infección puede aumentar los niveles de lípidos, interleucinas y fibrina

favoreciendo la aparición de enfermedad coronaria. A su vez, está descrito la mejoría de episodios de anemia ferropénica idiopática luego del uso de terapia erradicadora para el germen; se proponen como mecanismos para la inducción de ferropenia: la hipocloridia, disminución de vitamina C intragástrica y el sangrado crónico por microerosiones que puede generar la infección. Por otro lado, hay asociación entre la infección y la presencia de trombocitopenia inmune. De esta manera, se plantea que el mimetismo molecular entre la región cagA de la bacteria y algunos antígenos plaquetarios podría llevar a formación de anticuerpos anti-cagA que reaccionan de manera cruzado con las plaquetas. La infección por *Helicobacter pylori* se ha vinculado de manera no concluyente con enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, urticaria, encefalopatía hepática en personas cirróticas, e incluso se ha descrito una relación inversa con obesidad^{(11) (12)}.

Diagnóstico

1. ¿En quienes buscar la infección por *Helicobacter pylori*?

La búsqueda de *Helicobacter pylori* debe suponer una intención de tratamiento en personas en quienes se documenta la infección. De esta manera, no está indicada la búsqueda en individuos en quienes no se piensa ofrecer manejo anti-biótico. Lo anterior es especialmente relevante ante las tasas elevadas de colonización en población general (> 50%) y la alta probabilidad, por tanto, de encontrar positividad en las pruebas diagnósticas. Es claro que la infección por *H. pylori* debe buscarse, y por ende tratarse, en las siguientes situaciones (recomendación fuerte): enfermedad ulcerosa péptica (actual o en el pasado), linfoma MALT y cáncer gástrico en estadios tempranos resecaados vía endoscópica para evitar la aparición de focos metacrónicos neoplásicos.

El ACG (American College of Gastroenterology) sugiere emplear en los pacientes con dispepsia la estrategia “evaluar y

tratar” en regiones con prevalencia para *Helicobacter pylori* > 20%, dado que erradicar el germen en esta población mejora de manera leve pero estadísticamente significativa los síntomas (al compararse con la población no tratada). Se estima que cerca del 10% de los pacientes con dispepsia funcional colonizados con el germen resuelven sus síntomas con el tratamiento antibiótico y se calcula que el número necesario a tratar (NNT) es de 14 con un tiempo de respuesta medio de 6 meses (tiempo en que tarda en mejorar la gastritis)⁽¹¹⁾. En el estudio de esta población con dispepsia, se prefiere el uso de pruebas no invasivas (test de aliento) para definir la necesidad de manejo. Las personas con signos de alarma (pérdida de peso, disfagia, sangrado digestivo, masa abdominal, anemia ferropénica) no son candidatas a este tipo de estrategia y deberán ir rutinariamente a estudios endoscópicos para descartar alteraciones anatómica, en especial cáncer gástrico^(11, 13).

En los pacientes con reflujo gastroesofágico, no se recomienda el estudio y tratamiento rutinario dado que no se ha encontrado un beneficio en la mejoría de los síntomas (incluso cuando se realizan sub-análisis de pacientes con úlceras duodenales secundarias a infecciones de predominio antral que favorecen la hipergastrinemia y la acidez). Además, existe el riesgo teórico de empeorar los síntomas de reflujo al erradicar infecciones de predominio corporal, que generan hipocloridia y atrofia gástrica, restableciendo la acidez del estómago. En caso de documentarse infección por *Helicobacter pylori* durante un estudio indicado para la evaluación de reflujo gastroesofágico, se recomienda tratar el germen, aunque el beneficio de dicha intervención es a la fecha incierto⁽¹³⁾.

El ACG y el Consenso Maastricht V/Florenia extienden la lista de indicaciones para el tratamiento por lo que recomiendan buscar en las siguientes entidades el agente infeccioso -aunque con un menor nivel de evidencia- ^{(11) (13)}:

- **Uso crónico de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES):** la infección por *Helicobacter pylori* es un factor de

riesgo para sangrado en las personas que usan AINES. Se ha encontrado que erradicar el germen en la población que será expuesta crónicamente a AINES se asocia a tasas menores de sangrado, algo que no se ha logrado demostrar en personas que ya usan de tiempo atrás la familia de medicamentos. Las tasas de reducción del riesgo de desarrollar úlcera péptica en esta población son superiores al 50%.

- **Uso crónico de ácido acetil salicílico:** tanto el uso de anti plaquetarios como la infección por *Helicobacter pylori* aumentan el riesgo de sangrado digestivo. En personas con ambas entidades, la infección por la bacteria aumenta el riesgo de presentar úlceras duodenales de manera considerable (OR = 16). A su vez, el tratamiento erradicador en esta población disminuye la probabilidad de sangrado al nivel de personas que no toman antiplaquetarios. Por esta razón, el ACG sugiere estudiar y tratar estos individuos, aunque reconoce la debilidad de los datos que soportan dicha recomendación⁽¹³⁾.
- **Trombocitopenia inmune primaria:** se ha encontrado que cerca del 50% de las personas con trombocitopenia inmune primaria afectadas por *Helicobacter pylori* tienen respuesta completa (definida como ascenso de los conteos plaquetarios hasta valores > 100.000) con el uso de terapia erradicadora contra el germen. Por esta razón, la Sociedad Americana de Hematología (*American Society of Hematology*) sugiere buscar y tratar en estos casos.
- **Anemia ferropénica idiopática:** hay asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de anemia ferropénica. Tratar a este grupo de individuos mejora las tasas de respuesta al uso de suplementos de hierro logrando mejoría en los niveles de ferritina, hierro sérico y hemoglobina. Así, guías del Reino Unido sugieren buscar y tratar *Helicobacter pylori* en personas con anemia ferropénica recurrente a pesar de estudios digestivos normales.

2. ¿Cómo diagnosticar infección por *Helicobacter pylori*?

Helicobacter pylori puede diagnosticarse mediante pruebas invasivas y no invasivas. Estas técnicas intentan documentar la infección de manera directa (histología, antígeno fecal de *Helicobacter pylori* o cultivo), o de manera indirecta (test de aliento o anticuerpos séricos), y todas tienen en general un buen rendimiento diagnóstico (> 90 - 95%). (Ver tabla 2) La mayoría de las ayudas diagnósticas disponibles en nuestro medio ven su rendimiento afectado por el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y antibióticos (incluyendo bismuto). El uso de IBP disminuye la carga bacteriana y limita la expresión de la actividad ureasa; los antibióticos por su efecto antimicrobiano disminuyen las tasas de detección. Es así como, estos medicamentos deben suspenderse antes del estudio diagnóstico por lo menos 2 semanas y 4 semanas, respectivamente ⁽¹¹⁾.

No está indicada la realización de una endoscopia digestiva superior con el único objetivo de documentar infección por *Helicobacter pylori* al haber pruebas menos invasivas y de menor costo, pero en caso de que sea necesario por otra razón y desee estudiarse para *Helicobacter pylori* deben tomarse 1 -2 biopsias de cuerpo y antro gástrico. En dichas muestras puede realizarse una prueba rápida de ureasa que consiste en sumergir el tejido en un tubo con urea; por la actividad enzimática de la bacteria se favorece el desarrollo de amonio (NH₄⁺) y la alcalinización produciendo un cambio de color en el indicador de pH. La prueba debe leerse a las 24 horas para evitar los falsos negativos y puede afectarse su rendimiento por el uso previo de inhibidores de bomba de protones (escenario frecuente), uso previo de antibióticos y por la presencia de sangre en cavidad gástrica. Dicha prueba es de bajo costo y tiene una sensibilidad y especificidad del 90 – 95% y 95 – 100%, respectivamente ⁽¹⁰⁾.

Aunque no son indispensables, las biopsias tomadas vía endoscópica constituyen el estándar de oro para el diagnóstico de la infección. El antro es la región que se prefiere, pero ante la distribución asimétrica de la bacteria a lo largo de la cavidad gástrica (puede llevar a errores de muestreo) se sugiere

obtener además biopsias de cuerpo gástrico. El uso previo de IBP afecta el rendimiento diagnóstico del estudio histológico al alterar la densidad bacteriana dado que pueden generar migración proximal de *Helicobacter pylori* desde el antro hacia el cuerpo gástrico. La tinción de hematoxilina eosina es suficiente para realizar el diagnóstico histológico pero la tinción de Giemsa tiene mejor rendimiento a un bajo costo. La histología tiene la ventaja de que permite la detección de lesiones premalignas (atrofia, metaplasia, displasia) pero es un estudio costoso para recomendar su uso de sistemático⁽¹⁰⁾.

El test de aliento es quizás, en nuestro medio, la prueba no invasiva más costo-efectiva para documentar la infección por *Helicobacter pylori*. La utilidad de la prueba se basa en la capacidad que tiene la enzima bacteriana ureasa de producir amonio a partir de urea. De esta manera, se ofrece una dosis oral de urea radiomarcada con carbono 13(13-C); el CO₂ radiomarcado que se produce por la reacción se absorbe a circulación sanguínea y se exhala para ser cuantificado en el aliento como un marcador de infección. La prueba es sensible (96%) y específica (95%). Debe evitarse el uso de IBP en las 2 semanas anteriores y el uso de antibiótico en las 4 semanas previas para disminuir las tasas de falsos negativos. La sensibilidad de la prueba puede afectarse en personas con alteración del vaciamiento gástrico (ej, cirugía de resección gástrica). Es útil para confirmar la erradicación de *Helicobacter pylori*, situación en la cual se recomienda realizar la prueba luego de 4 semanas post-tratamiento⁽¹⁰⁾.

Otras pruebas son menos usadas. *Helicobacter pylori* es un germen fastidioso que requiere medios especiales de transporte e incubación y es de lento crecimiento (puede tardar hasta dos semanas en crecer), lo que hace que el cultivo sea poco empleado; en términos generales, su uso se sugiere luego de fallo a dos esquemas empíricos de tratamiento para el germen. Las pruebas moleculares tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico y permiten detectar genes que predicen la presencia de resistencia a claritromicina, quinolonas y betalactámicos, pero están poco disponibles en Colombia y solo se han usado en nuestro medio en estudios de investigación.

La serología para la detección de anticuerpos IgG y el antígeno fecal de *Helicobacter pylori* no está disponibles para uso rutinario en nuestra práctica clínica⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

Generalidades: el tratamiento para *Helicobacter pylori*, en general, se basa en el uso de un IBP asociado a dos antibióticos. Ante las tasas variables de resistencia cada esquema debe ajustarse a la epidemiología local en especial frente a las tasas crecientes de resistencia a macrólidos. El tiempo de tratamiento en general varía de 10 – 14 días y deberá escogerse un momento adecuado en que se logre una adecuada adherencia al esquema de tratamiento dado que es prolongado y de manera frecuente se acompaña de efectos adversos (50% de los casos), aunque solo llevan a la suspensión de la terapia en < 10 % de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes son disgeusia y molestias gastrointestinales con metronidazol y claritromicina, y desarrollo de fenómenos alérgicos y diarrea con amoxicilina; aunque se han descrito efectos adversos adicionales como ganancia de peso y aumento en las tasas de infección por *Clostridioides difficile* (antes conocido como *Clostridium difficile*)⁽²⁾.

Inhibidores de bomba de protones (IBP): uno de los pilares del tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori* es el uso de IBP. Estos medicamentos actúan elevando el pH gástrico y mediante este mecanismo favorecen la actividad de la terapia antibiótica. Disminuyen la cantidad de ácido clorhídrico y el líquido intragástrico lo cual aumenta la concentración de antibióticos de manera endoluminal. Elevar el pH gástrico mejora la estabilidad de algunas moléculas empleadas en el tratamiento del germen (como amoxicilina y claritromicina) que pueden degradarse a un pH ácido. El uso de omeprazol inhibe la CYP3A4 lo cual aumenta el área bajo la curva de claritromicina en un 15%. La elevación de pH, per se, puede tener actividad antimicrobiana dado que esto inhibe la ureasa bacteriana y hace que el ambiente para la bacteria sea hostil (lo anterior explica la disminución en el

rendimiento de algunas pruebas diagnósticas con esta terapia). El mecanismo quizás más relevante es el efecto sobre la replicación bacteriana; a pH bajos (4.0 – 6.0), la bacteria no se replica y disminuye su metabolismo lo que hace que el tratamiento antibiótico dirigido a atacar la síntesis proteica (claritromicina, tetraciclina), la síntesis de ADN (levofloxacina) o la síntesis de pared (amoxicilina) no sea útil; elevar el pH y activar la replicación bacteriana mejora la actividad de los antimicrobianos⁽¹⁴⁾.

Antibióticos: son múltiples los esquemas de tratamiento disponibles para el tratamiento de *Helicobacter pylori*. Se ha llegado a consenso que las tasas de erradicación que los mismos deben lograr debe ser superiores a 80-90% para recomendar su uso sistemático. Los esquemas más frecuentemente empleados son los siguientes (**ver tabla 2**):

- **Terapia triple con claritromicina:** es el tratamiento más ampliamente usado y con el que se tienen más estudios clínicos. Consiste en el uso de claritromicina asociado a un betalactámico (amoxicilina) y un IBP. Las tasas crecientes de resistencia a claritromicina limitan su implementación en todo el mundo. La recomendación actual es evitar su uso cuando las tasas locales de resistencia supera el 15% o cuando la persona ha estado expuesta en el pasado a macrólidos. Estudios colombianos muestran tasas variables de respuesta a esta terapia. En el estudio realizado en el año 2000 por Otero et al en Bogotá se encontraron tasas de erradicación del 88%⁽¹⁶⁾. Un estudio clínico con asignación aleatoria realizado en varios centros latinoamericanos publicado en 2011, documentó en la subpoblación de Túquerres (Nariño, Colombia) tasas de eliminación del 81%⁽¹⁷⁾. Estudios más recientes muestra respuestas diferentes; un trabajo sobre la población evaluada en el Hospital Militar de Bogotá en el 2015, encontró una tasa de respuesta al tratamiento del 60.3%⁽¹⁸⁾. Los dos estudios clínicos con asignación aleatoria realizados en Medellín por Castaño et al en el año 2012 y 2013 encontraron tasas de erradicación sub-óptimas

con respuestas del 74.2% y 68.8%, respectivamente (19) (20).

- **Terapia cuádruple con bismuto:** la terapia con bismuto consiste en la asociación de bismuto (subsalicilato o subcitrato) con tetraciclina (o doxiciclina en caso de que no esté disponible), amoxicilina y un IBP. La eficacia de la terapia cuádruple con bismuto parece afectarse poco por las tasas de resistencia a macrólidos; por ende, se recomienda su uso en regiones con altas tasas de resistencia a claritromicina o en pacientes previamente expuesto a este grupo de medicamentos⁽¹⁹⁾. El Consenso Maastricht V/Florenzia propone a las terapias basadas en bismuto como la medicación de elección en regiones con alta resistencia dual a macrólidos y metronidazol⁽¹¹⁾. Existen ensayos clínicos con asignación aleatoria que comparan dicha terapia con la terapia triple con estándar, como lo hizo el estudio de Liou et als, encontrando mayores frecuencias de erradicación (90.4% vs 83.7%, respectivamente); cabe resaltar que, en dicho estudio las tasas de erradicación del subgrupo de pacientes con resistencia a claritromicina (14% de la muestra) fueron del 91% en la terapia cuádruple con bismuto vs 44% en la terapia triple con claritromicina⁽²¹⁾. Los efectos adversos con la terapia con bismuto al compararla con otras terapias (terapia triple con claritromicina o terapia concomitante) son superiores, causado mayores tasas de náuseas, mareo y oscurecimiento de las deposiciones.
- **Terapia concomitante:** consiste en el uso de la terapia triple con claritromicina (IBP, amoxicilina, claritromicina) con un nitroimidazol asociado (metronidazol o tinidazol). La eficacia de la terapia concomitante disminuye en cepas resistentes a claritromicina pero se afectan menos las tasas de erradicación que la terapia triple estándar. En áreas con alta resistencia a macrólidos (> 15%) el Consenso Maastricht V/Florenzia propone el uso de terapia concomitante o basada en bismuto como esquemas de elección⁽¹¹⁾. El ensayo clínico de Liou et als mencionado previamente, encontró que diez días de terapia concomitante no eran superiores a catorce días de terapia triple con claritromicina (erradicación de 85.9% y 83.7%, respectivamente) ⁽²¹⁾. En un estudio latinoamericano multicéntrico (que incluyó población colombiana), las tasas de respuesta de cinco días de terapia concomitante fueron inferiores a catorce días de terapia triple con claritromicina (73.6% vs 82.2%), lo que sugiere al menos que la terapia concomitante acertada no es adecuada⁽¹⁷⁾.
- **Terapia secuencial:** la terapia secuencial consiste en el uso de IBP y amoxicilina durante 5 días, seguido por la asociación de un IBP, claritromicina y un nitroimidazol por 5 días adicionales. El planteamiento teórico para esta combinación se basa en que el uso secuencial de antibióticos logra disminuir la carga bacteriana, y a su vez la administración de betalactámicos altera la síntesis de pared bacteriana con lo que se disminuye la producción de bombas de eflujo que confieren resistencia a los macrólidos⁽¹⁴⁾. Algunos ensayos clínicos con asignación aleatoria han encontrado que confiere unas mejores tasas respuesta. En el estudio de Vaira et als, la frecuencia de erradicación con 10 días de terapia secuencial fue superior al compararse con 10 días de terapia triple basada en claritromicina (89% vs. 77%); en el subanálisis de individuos con gérmenes resistentes a macrólidos (12.5% de la muestra), la respuesta fue mucho mejor en el grupo de la terapia secuencial (88.9% vs 28.6%)⁽²²⁾.
- **Terapia basada en levofloxacina:** levofloxacina se ha empleado como terapia de salvamento frente al fracaso de esquemas antibacterianos, pero ante la resistencia creciente se ha usado como terapia de inicio. Hay diversos esquemas basados en quinolonas: terapia triple con levofloxacina (IBP, amoxicilina y levofloxacina); terapia cuádruple con levofloxacina (IBP, nitazoxanida, doxiciclina y levofloxacina) y terapia secuencial con levofloxacina (IBP con amoxicilina por cinco días) seguida

de IBP, amoxicilina y un nitroimidazol por cinco días adicionales. En un estudio realizado en Medellín en el año 2013, *Castaño et als* evaluaron en un ensayo clínico con asignación aleatoria las tasas de respuesta de la terapia triple con quinolonas dada la pobre eficacia demostrada en la ciudad con esquemas basados en claritromicina. En este, se documentó una frecuencia de erradicación de 84.1% vs. 68.8% en la terapia estándar con macrólidos⁽²⁰⁾. Los expertos locales en enfermedades infecciosas temen que el uso generalizado de quinolonas impacte la ecología local en especial frente a la importancia que tiene dicha familia de antibióticos en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistencia: *Helicobacter pylori* posee resistencia natural a algunos antibióticos como vancomicina, trimetoprim y sulfonamidas; la aparición de resistencia a otras líneas de medicamentos es un fenómeno adquirido en la historia del germen. Hay un aumento mundial en las tasas de resistencia a los antibióticos de primera línea el cual es explicado, en parte, por el uso indiscriminado de antibióticos en la comunidad dada la asociación que tiene la exposición previa a estos medicamentos con el desarrollo de resistencia⁽²³⁾. Lo anterior afecta negativamente las tasas de erradicación. De esta manera, se estima que la resistencia a claritromicina reduce la eficacia de la triple terapia en un 50% y la resistencia a levofloxacina disminuye el éxito de las terapias basadas en quinolonas en 20-40%. Aunque las tasas de resistencia *in vitro* a metronidazol son muy altas de manera mundial, el efecto negativo sobre la erradicación es menos predecible; se estima que disminuye un 25% las tasas de eliminación basadas en triple terapia pero es menor la proporción de afectación en los esquemas cuádruples, lo que sugiere que la resistencia *in vitro* a metronidazol no es un predictor absoluto de falla terapéutica⁽¹³⁾.

La resistencia de *Helicobacter pylori* en Colombia es variable y aun no completamente aclarada. Las frecuencias cambian de manera importante entre diversas regiones por lo que no es posible generalizar los datos de estudios locales para guiar el tratamiento de todo el país. Las tasas de resistencia a metronidazol

son muy altas; se describen en estudios locales valores entre el 72% - 97.6%. La resistencia a levofloxacina fue del 18.2% en el único estudio que a la fecha ha evaluado dicha variable en nuestro medio mediante pruebas moleculares. La frecuencia de los aislamientos resistentes a claritromicina fluctúan desde 3.8% (Eje cafetero) hasta 63.1% (Bogotá). En Medellín, solo hay un estudio que recientemente expuso *Castaño et als* a manera de poster en el Congreso de Las Asociaciones Colombianas del Aparato Digestivo (ACADI); en este describen tasas de resistencia a claritromicina determinada por métodos moleculares del 18.8%⁽²⁴⁾. Estos datos obligan discutir en nuestro medio cual deberá ser la terapia antimicrobiana empírica de elección.

Reinfección: La reinfección se define como la reaparición de *Helicobacter pylori* después de una prueba negativa realizada luego de 4 semanas de haber terminado un tratamiento de erradicación. La reinfección cobra importancia dado que amenaza los esfuerzos realizados para erradicar el germen en la población en que se ofrece tratamiento. Aunque en naciones desarrolladas es inusual la reinfección y se estima que es inferior al 2%, en países en desarrollo es un evento más frecuente. Estudios en Colombia muestran que las tasas de reinfección son más altas. El estudio latinoamericano multicéntrico publicado en 2013, encontró que la tasa de reinfección en la población colombiana de Túquerres (Nariño) era de 18.1%⁽²⁵⁾. Un estudio realizado en Bogotá encontró que las tasas de reinfección a cinco años de seguimiento eran más bajas, reportando cifras de 5.8% acumuladas⁽²⁶⁾. Posiblemente las diferencias sociodemográficas de las poblaciones estudiadas expliquen la variación de la frecuencia de reinfección en nuestro medio.

Conclusiones

Helicobacter pylori es un germen infecta al ser humano hace milenios y afecta a gran parte de la población mundial. Está claramente demostrada su asociación con la mayoría de cánceres gástricos y con otras enfermedades extra-intestinales. Las tasas de reinfección en nuestro medio y el aumento progresivo

en la resistencia del germen suponen un reto para el clínico enfrentado al estudio y manejo de este tipo de situaciones. Ver Perlas Clínicas (**tabla 3**).

PRUEBAS NO ENDOSCÓPICAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Serología <i>Helicobacter pylori</i>	Buen valor predictivo negativo Única prueba que no se afecta por sangrado, uso de antibióticos o IBP	Poco disponible en nuestro medio No diferencia infección activa de infección antigua
Test de aliento con urea	Identifica enfermedad activa Costo inferior a otras pruebas Útil para confirmar erradicación	Se afecta por antibióticos e IBP
Antígeno fecal <i>Helicobacter pylori</i>	Identifica enfermedad activa Útil para confirmar erradicación	Poco disponible en nuestro medio Se afecta por antibióticos e IBP
PRUEBAS NO ENDOSCÓPICAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Histología	Gold standard Información adicional sobre mucosa gástrica Útil para confirmar erradicación	Costoso (endoscopia + biopsia) Variabilidad interobservador Se afecta por antibióticos e IBP
Test de ureasa rápido	Bajo costo Resultados rápidos Útil para confirmar erradicación	Requiere endoscopia Se afecta por antibióticos e IBP
Cultivo	Especificidad del 100% Permite realizar pruebas de sensibilidad Útil para confirmar erradicación	Costoso Difícil de protocolizar Poco disponible en nuestro medio

TABLA 1. Pruebas diagnósticas en *Helicobacter pylori* Fuente: adaptado de referencia ⁽²⁾. Convenciones: Inhibidor de bomba de protones (IBP).

RÉGIMEN	MEDICAMENTOS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	DURACIÓN
Terapia triple con claritromicina	IBP (dosis estándar)	Cada 12 horas	14
	Claritromicina (500 mg)	Cada 12 horas	
	Amoxicilina (1000 mg)	Cada 12 horas	
Terapia cuádruple con bismuto	IBP (dosis estándar)	Cada 12 horas	10 - 14
	Subsalicilato de bismuto (300 o 524 mg)	Cada 6 horas	
	Tetraciclina (500 mg)	Cada 6 horas	
	Metronidazol (500 mg)	Cada 6 – 8 horas	
Terapia concomitante	IBP (dosis estándar)	Cada 12 horas	10 - 14
	Claritromicina (500 mg)	Cada 12 horas	
	Amoxicilina (1000 mg)	Cada 12 horas	
	Metronidazol (500 mg)	Cada 12 horas	
Terapia secuencial	IBP (dosis estándar) + amoxicilina (1000 mg) por 5 días, seguida de:	Cada 12 horas	10 (total)
	IBP (dosis estándar) + claritromicina (500 mg) + metronidazol (500 mg) por 5 días mas	Cada 12 horas	
Terapia triple con levofloxacina	IBP (dosis estándar)	Cada 12 horas	10 - 14
	Levofloxacina (500 mg)	Cada 24 horas	
	Amoxicilina (1000 mg)	Cada 12 horas	

TABLA 2. Esquemas empleados en el tratamiento de *Helicobacter pylori*. Fuente: adaptado de referencia⁽¹³⁾. Convenciones: Inhibidor de bomba de protones (IBP).

PERLAS CLÍNICAS

Helicobacter pylori es la principal causa de gastritis, úlcera péptica y linfoma gástrico

La búsqueda de *Helicobacter pylori* está indicado en:
 Pacientes con úlcera previo o actual o linfoma MALT
 Pacientes con dispepsia sin la prevalencia de infección es > 20%

La prueba no invasiva preferida es el test de aliento con urea dada su buena precisión, costo bajo relativo y capacidad de diagnosticar enfermedad activa

Pruebas invasivas durante la endoscopia digestiva incluyen la realización de test de ureasa, histología y cultivo (rara vez usado)

La búsqueda de la infección es más efectiva luego de haber evitado IBP en las últimas dos semanas y antibióticos en las últimas cuatro semanas

Las guías americanas y europeas recomiendan el tratamiento con terapia concomitante o terapia cuádruple bismuto ante el aumento mundial en tasas de resistencia

Deberían hacerse pruebas para verificar la erradicación en todos los pacientes que al menos 4 semanas luego de terminar el tratamiento

TABLA 3. Perlas clínicas. Fuente: adaptado de referencia⁽⁶⁾. Convenciones: Inhibidor de bomba de protones (IBP).

Referencias

(1) Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90.

(2) Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 856-66.

(3) Correa S, Cardona AF, Correa T, Correa LA, García HI, Estrada S. Prevalencia de *Helicobacter pylori* y

características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2016;31(1).

(4) Rey Rubiano A, Salej Higinis J. Prevalencia de la infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes con diagnóstico de dispepsia funcional en el servicio de Gastroenterología Hospital Militar Central. Base de datos: Hospital Militar Central; 2009.

(5) Campuzano-Maya G, Hoyos-Castaño D, Calvo-Betancur VD, Suárez-Ramírez OA, Lizcano-Cardona D,

- Rojas-Arbeláez CA. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en médicos de Medellín, Colombia. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2007;37(2).
- (6)** Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. Helicobacter pylori: The Past, Present, and Future in Management. Mayo Clin Proc. 2017;92(4):599-604.
- (7)** Jensen P, Feldman M. Acute and chronic gastritis due to Helicobacter pylori. In: Thomas L, editor. UpToDate (Accessed on February 10, 2018): UpToDate; 2018.
- (8)** Mégraud F, Bessède E, Varon C. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(11):984-90.
- (9)** McColl KE. Helicobacter pylori infection. New England Journal of Medicine. 2010;362(17):1597-604.
- (10)** Wang Y-K, Kuo F-C, Liu C-J, Wu M-C, Shih H-Y, Wang SS, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2015;21(40):11221.
- (11)** Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2016;gutjnl-2016-312288.
- (12)** Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2014;11(4):234.
- (13)** Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. The American journal of gastroenterology. 2017;112(2):212.
- (14)** Otero Regino W, Trespalacios AA, Otero E. Helicobacter pylori: Tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2009;24(3).
- (15)** Otero R, Trespalacios R, Alicia A, Otero P, Vallejo O, Teresa M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2015;30:17-33.
- (16)** W O, O Gr, F Q. Eficacia de pantoprazol con claritromicina y amoxicilina para la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlcera duodenal o dispepsia no ulcerosa. Rev Col Gastroenterol. 2000;15:247-51.
- (17)** Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. The Lancet. 2011;378(9790):507-14.
- (18)** Salazar Acosta W, Guardo Puerta A, Reyes Silva M. Erradicación de Helicobacter pylori con terapia triple de inhibidor de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina. Base de datos Universidad Militar Nueva Granada; 2015.
- (19)** Castaño Llano R, Ruíz Vélez MH, Martínez Hincapié C, Naranjo Aristizábal FA, Campuzano Maya G, Sanín Fonnegra E, et al. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra el Helicobacter pylori, con seguimiento clínico a 1 año. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2012;27:80-7.
- (20)** Castaño Llano R, Ruiz Vélez MH, Campuzano-Maya G, Sanín Fonnegra E, Puerta Díaz JD, Calvo-Betancur V,

et al. Estudio aleatorizado comparando una primera línea de terapia estándar contra *Helicobacter pylori* con claritromicina versus levofloxacina por 10 días. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2013;28:101-8.

- (21) Liou J-M, Fang Y-J, Chen C-C, Bair M-J, Chang C-Y, Lee Y-C, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet*. 2016;388(10058):2355-65.
- (22) Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(8):556-63.
- (23) Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012:gut-jnl-2012-302254.

(24) Roldán I, Castaño R, Navas M-C. Mutaciones puntuales en el gen ARNr 23S de *Helicobacter pylori* asociadas con resistencia a claritromicina en muestras de pacientes con manifestaciones dispépticas. Resistencia de *H pylori* a claritromicina; Bogotá: Congreso de las Asociaciones Colombianas del Aparato Digestivo (ACADI); 2017.

(25) Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar-Martínez E, Greenberg ER, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *Jama*. 2013;309(6):578-86.

(26) Otero Regino W, Trespalcacios Rangel AA, Mercado Reyes M. Tasa de reinfección por *Helicobacter pylori* en una cohorte de pacientes colombianos tratados exitosamente con seguimiento superior a 2 años. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2015;30:53-9.

Obesidad: la gran epidemia

Juan David Gómez Corrales

Internista, especialista en endocrinología
Docente del Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Antioquia
Hospital Universitario San Vicente Fundación

La obesidad es una condición médica crónica compleja con un impacto negativo para la salud humana, que en los últimos 30 años se ha presentado un aumento exponencial en la prevalencia. Se ha estigmatizado y se tiene la falsa percepción que se produce principalmente por una dieta inadecuada y poca actividad física. Actualmente se reconoce que la causa es multifactorial (factores genéticos, ambientales, metabólicos y factores comportamentales).

La obesidad es una enfermedad crónica no transmisible que aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades crónicas. La carga global a los sistemas de salud por esta enfermedad se relaciona a la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el aumento de la morbilidad conjuntamente con la mortalidad. Está enfermedad continúa siendo un problema mundial ya que es un factor de riesgo para muchas enfermedades crónicas, incluyendo enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad renal crónica, hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y muchos tipos de cáncer. La organización mundial de la salud ahora incluye a la obesidad entre uno de los objetivos de las enfermedades crónicas no transmisibles. En el 2015 un alto IMC contribuyó a 4 millones de muertes en el mundo. Lo cual representa el 7.1% de todas las muertes, la enfermedad cardiovascular continúa liderando las causas de muerte.

Desde el punto de vista económico, la obesidad es de los problemas que más le cuesta a la sociedad, sólo superado por el tabaquismo y la violencia armada (guerras, terrorismo). En el 2015 un total de 107.7 millones de niños y 603.7 millones de adultos presentaban obesidad en el mundo.

Estados Unidos es uno de los países que más personas obesas tiene en el mundo, de acuerdo al *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) del 2013 al 2014 el 36.5% de los adultos y el 17% de los jóvenes (de 2 a 19 años) en Estados Unidos tenían obesidad. Esto se traduce que 82.7 millones de adultos y 12.7 millones de jóvenes presentan obesidad.

En Junio de 2013 *The American Medical Association* reconoció a la obesidad como una enfermedad, recientemente se está utilizando el término enfermedad crónica basada en adiposidad o ABCD (adiposity based chronic disease).

El IMC calculado en kg/m^2 , refleja la masa corporal y es un predictor de mortalidad global con una disminución de la supervivencia aproximadamente de 2 a 4 años para personas con IMC entre 30 a 35 kg/m^2 y 8 a 10 años para IMC entre 40 a 45 kg/m^2 , y es mayor con IMC mayores y de mayor duración.

La obesidad se asocia con un aumento del riesgo prematuro de muerte por enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad renal y por algunas neoplasias malignas relacionadas con la obesidad, como son el cáncer de colon, mama, útero, ovario, riñón y páncreas.

El sobrepeso y la obesidad son los trastornos nutricionales más comunes en Estados Unidos. La prevalencia de obesidad en este país, entre el 2003 y el 2004, fue de 31,1% para los hombres y 32,2% para las mujeres. La prevalencia ha aumentado más del 75% desde 1980. Se estima que hoy en día, dos tercios de la población de Estados Unidos presentan sobrepeso y obesidad, lo cual a su vez se refleja en un aumento de los costos en los servicios de salud. En los últimos años la prevalencia de la obesidad se ha triplicado en los países en desarrollo que han adoptado el estilo de vida de los países desarrollados, el cual incluye una disminución en la actividad física y un exceso en el consumo de alimentos “chatarra”, con alta densidad de energía.

La epidemia de obesidad también está afectando a los niños y se acompaña del aumento de la frecuencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2, diagnosticadas a edades más tempranas, lo que implica una mayor posibilidad de presentar complicaciones micro y macrovasculares a una edad menor. El 15 % de los niños y adolescentes de Estados Unidos presentaron sobrepeso entre 1999 y 2002, y al menos 20 millones de niños tenían sobrepeso en el 2005 a nivel mundial.

Causas de la obesidad

Los mecanismos que causan la obesidad incluyen factores ambientales, humorales, y genéticos, probablemente trabajando en combinación.

Los factores ambientales incluyen disminución de la actividad física, aumento del tiempo viendo televisión, estilo de vida sedentario, aumento en el consumo de alimentos, particularmente altos en calorías y el uso de medicamentos

que aumentan de peso como efecto secundario. También se ha documentado genes involucrados en el desarrollo de la obesidad. Algunas enfermedades endocrinas pueden favorecer el aumento de peso: hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, pseudohipoparatiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento y causas hipotalámicas.

Las emociones también son potentes reguladores del apetito ya que el ánimo deprimido y la ansiedad son comorbilidades que se encuentran en la obesidad.

La obesidad se asocia con un aumento en la mortalidad, 5 kg/m² de incremento del IMC por encima de 25 kg/m² aumenta la mortalidad global aproximadamente en un 30%, la mortalidad vascular en un 40% y la mortalidad de origen diabético, renal, hepática entre un 60 - 120%. Con un IMC entre 30 - 35 kg/m² Std la supervivencia media se disminuye entre 2 a 4 años y con un IMC entre 40 - 45 kg/m² se disminuye entre 8 a 10 años.

La obesidad es un factor conocido para muchos tipos de cáncer incluyendo cáncer de páncreas, hígado, colorectal, mama, adenocarcinoma de esófago, endometrio y renal. 1 de cada 5 de todos los tipos de cáncer se relacionan a la obesidad.

La OMS define el sobrepeso como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 kg/m², obesidad como un IMC mayor de 30 kg/m² y obesidad severa como un IMC mayor de 40 kg/m² (o > 35 kg/m² en presencia de comorbilidades). En los niños, se define el sobrepeso como un IMC por encima del percentil 95, comparado con niños de la misma edad y sexo.

La homeostasis energética es finamente controlada a través de los efectos sobre los depósitos y el gasto de energía, los cuales son integrados por el sistema nervioso central y están modulados por señales endocrinas y neurales que se producen en el tejido adiposo, el sistema endocrino, el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal.

La obesidad se presenta usualmente por un desequilibrio crónico entre el consumo de energía y la utilización de esa energía para los procesos metabólicos y la actividad física. Sin embargo, hay muchos otros factores que pueden inducir el desarrollo de obesidad, como son factores genéticos, fisiológicos, ambientales, psicológicos, sociales y económicos. Otras causas importantes incluyen los trastornos hormonales, las alteraciones emocionales y algunos medicamentos.

Existen también factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad, como son el consumo de bebidas azucaradas, alimentos con alta cantidad de calorías, exceso de televisión y videos, estilo de vida sedentario y consumo de licor excesivo.

Dieta y actividad física

La amplia disponibilidad de alimentos “chatarra”, ricos en calorías, a unos tamaños cada vez mayores, en combinación con la declinación en la actividad física, en particular en los niños y adolescentes -que pasan días enteros pegados del televisor y los juegos de video-, han contribuido de manera importante en el aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos años. De manera similar, muchos empleos que dependen cada vez más del computador, hacen que se quemen cientos de calorías menos por día, en comparación con empleos con trabajo riguroso, como son el de un obrero de construcción o el de un granjero.

Factores genéticos

La genética influye en un 66% en el IMC de una persona. Hay genes que determinan lo propenso que es un individuo a desarrollar obesidad. Estos genes inciden en las moléculas y receptores que regulan el hambre (por ejemplo, la ghrelin y la leptina), el consumo energético de cada individuo y su respuesta a la dieta y al ejercicio, la termogénesis y la distribución de la grasa corporal. También se conocen síndromes genéticos asociados con obesidad e incluyen el Síndrome de Prader-Willi, el Síndrome de Bardet-Biedl, el Síndrome de

Ahlstrom, el Síndrome de Carpenter y el Síndrome de Cohen. Otras causas genéticas raras de obesidad incluyen defectos en el receptor de melanocortina-4, deficiencia de leptina o deficiencia del receptor de leptina.

Medicamentos

Muchos medicamentos se han asociado con el aumento de peso como efecto secundario, incluyendo drogas para combatir la diabetes, antihistamínicos, antihipertensivos y esteroides, como se resume en la **tabla 1**.

MEDICAMENTOS	
Tioridazina	Olanzapina
Quetiapina	Risperidona
Clonazepan	Amitriptilina
Nortriptilina	Imipramina
Mirtazapina	Paroxetina
Valproato	Carbamazepina
Gabapentina	Insulina
Sulfonilureas	Tiazolidinediona
Pizotifeno	Anticonceptivos
Ciproheptadina	Propanolol
Terazosina	Ritonavir
Corticoesteroides	Indinavir
Esteroides progestacionales	

TABLA 1. Medicamentos asociados al desarrollo de la obesidad.

Otros factores

Otros factores que pueden causar obesidad incluyen enfermedades como tumores o infecciones que afecten el hipotálamo y estimulen el consumo de calorías en exceso, el hiperinsulinismo por tumores pancreáticos, el hipercortisolismo que se presenta en el síndrome de Cushing y que produce obesidad abdominal, y el hipotiroidismo, que puede ocasionar aumento de peso.

Complicaciones

El seguimiento de personas adultas en la cohorte de Framingham durante 30 años mostró que la progresión a obesidad ocurre en el 30% de las mujeres y en el 25% de los hombres. El análisis de estos datos sugiere que si una persona se mantiene en un peso óptimo, disminuye en un 25% el riesgo de sufrir enfermedad coronaria y en un 35% el riesgo de falla cardíaca e infartos cerebrales.

La obesidad está asociada a factores metabólicos adversos, como son el aumento de la proteína C reactiva y los niveles de IL-6, los cuales son biomarcadores de inflamación y predictores de enfermedad cardiovascular. Además, disminuye los niveles de adiponectina, un biomarcador de sensibilidad a la insulina.

La obesidad se asocia con el desarrollo de varias enfermedades crónicas, principalmente diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, también puede jugar un papel en el desarrollo de enfermedades como esteatosis hepática no alcohólica, cálculos vesiculares, hipertensión, osteoartritis, apnea del sueño y algunos cánceres [11, 34].

En la **tabla 2** se enuncian las principales complicaciones asociadas con la obesidad y algunas de ellas serán discutidas a continuación.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

Diabetes mellitus tipo 2	Numerosas enfermedades malignas (cáncer de colon, cáncer de mama, entre otros)
Síndrome metabólico	Osteoartritis
Enfermedad cardiovascular	Problemas psicológicos y sociales
Esteatohepatitis no alcohólica	Resistencia a la insulina
Cálculos vesiculares	Hipertensión arterial
Reflujo gastroesofágico	Dislipidemia
Apnea obstructiva del sueño	Muerte prematura
Riesgo obstétrico (muerte prematura, eclampsia, cesarea)	Anovulación

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

Arteroesclerosis	Infertilidad
Cálculos renales	Enbolismo pulmonar
Enfermedad renal crónica	

TABLA 2. Complicaciones asociadas a la obesidad.

Diabetes mellitus tipo 2

El incremento en la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 está estrechamente relacionado con el aumento de la obesidad. Cerca del 90% de los casos de diabetes tipo 2 son atribuibles al exceso de peso. Un estudio de seguimiento de 114.134 mujeres durante 14 años mostró que la incidencia de diabetes era de 13% en las mujeres con un IMC < 22 kg/m², de 703,6% en las mujeres con un IMC entre 33 kg/m² y 34,9 kg/m², y de 1.190% para aquellas con un IMC > a 35 kg/m². De manera similar, en un estudio de seguimiento por 5 años, con 27.983 hombres, se encontró que el riesgo relativo (RR) de la diabetes mellitus 2 era 42,1 veces mayor que en los hombres con un IMC < 23 kg/m². Como consecuencia, la diabetes está emergiendo como un problema de salud pública que va a alcanzar niveles de pandemia en el 2030; el número de personas con diabetes en el mundo está proyectado que se va a incrementar de 171 millones en el año 2000 a 366 millones en el año 2030.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es otra complicación de la obesidad. En particular, se considera que la obesidad abdominal es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular a nivel mundial y se asocia con complicaciones cardíacas como enfermedad coronaria, falla cardíaca y muerte súbita, debidas a su impacto sobre el sistema cardiovascular.

La dislipidemia se va desarrollando progresivamente a medida que el IMC aumenta de 21 kg/m², con un incremento en las partículas proateromatosas de colesterol LDL y de los triglicéridos, y una disminución del colesterol HDL. Estos factores aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular 3,6 veces. Se ha encontrado que las manifestaciones cardiovasculares. Semejante a lo que sucede con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular puede predecirse mejor con el perímetro abdominal que con el IMC.

Evaluación del paciente obeso

Cuando el clínico se enfrenta a un paciente obeso se debe comenzar el estudio con una minuciosa historia del paciente, en la que se incluyan los detalles en el tiempo de la ganancia de peso, el peso máximo que ha presentado durante su vida, los intentos previos para reducir de peso, el patrón de la alimentación y de la actividad física o ejercicio. También se debe indagar sobre los medicamentos que puedan contribuir con la ganancia de peso, como son los corticosteroides, las tiazolidinedionas y los agentes antipsicóticos. Igualmente, se debe evaluar la motivación para la pérdida de peso, ya que es fundamental para predecir el éxito del tratamiento. La ausencia de motivación debe generar una comunicación amplia entre el médico y el paciente que sirva para detallar los beneficios de la reducción de peso.

Hay que interrogar sobre el peso en la infancia y sobre el peso al nacer. El 25% de los adultos obesos presentaron sobrepeso

en la infancia; además, se ha encontrado que el sobrepeso que se inicia antes de los 8 años de edad se asocia con IMC mayores de 40 kg/m². En los niños con sobrepeso, menos del 1% de los casos presentan una alteración endocrina y usualmente es el resultado de una ingesta calórica aumentada. También es importante determinar la raza del paciente y la situación social; si los padres tienen o presentaron sobrepeso y si hay un evento reciente en la vida que pueda afectar el peso, como sería un embarazo, una cirugía reciente y una discapacidad.

Se deben evaluar posibles condiciones coexistentes relacionadas con la obesidad, como son el síndrome metabólico, hipertensión arterial, alteraciones de la glicemia, dislipidemia, alteraciones hepáticas, apnea obstructiva del sueño, enfermedad coronaria, y riesgo de cáncer de mama, colon, endometrio, esófago, riñón y próstata. Finalmente, también se deben investigar posibles trastornos reproductivos como el síndrome de ovario poliquístico.

Al examen físico el médico debe buscar condiciones asociadas al aumento de peso, incluyendo hipertensión, evidencia de endocrinopatías tales como hipercortisolismo o hipotiroidismo y anomalías en el fenotipo sugestivas de desórdenes genéticos poco frecuentes asociados con la obesidad. Además, se debe incluir la determinación del IMC y del perímetro abdominal, como se indicará a continuación.

Diagnóstico de obesidad

El diagnóstico de obesidad se basa en la determinación del IMC, el cual se calcula dividiendo el peso corporal en kilogramos por la talla en metros al cuadrado. Por ejemplo, si una persona mide 1,70 m y pesa 75 kg, su IMC sería de 25,95 kg/m².

El rango normal del IMC se considera entre 18,5 kg/m² y 24,9 kg/m². A pesar de que el IMC no hace distinción entre los componentes grasos y no grasos de la masa corporal total, es el método más usado para evaluar el grado de riesgo asociado con la obesidad.

La mayoría de los pacientes con IMC mayor a 30 kg/m² y algunos con IMC entre 25 kg/m² y 30 kg/m² tienen al menos una condición coexistente. Aunque es difícil definir un peso corporal "ideal", un IMC mayor de 30 kg/m² está asociado con un aumento del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. El perímetro abdominal es un predictor independiente de muerte por origen cardiovascular, por lo que se debe medir rutinariamente. Una reducción de peso de tan sólo 5% a 10% puede ser suficiente para modificar favorablemente el perímetro abdominal, la presión arterial, las citoquinas circulantes, la glicemia en ayunas, los triglicéridos y el colesterol HDL.

Muchos autores sugieren que la obesidad debe ser determinada con base en el perímetro abdominal y no determinando el IMC, ya que éste mide la grasa corporal total en tanto que el perímetro abdominal determina la grasa visceral, la cual se asocia con un incremento en el riesgo de sufrir enfermedades crónicas, como diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la vesícula biliar y algunas neoplasias malignas. Por lo anterior, siempre se debe medir el perímetro abdominal en la evaluación de un paciente con sobrepeso u obesidad. El perímetro abdominal se mide en el punto intermedio de la cresta ilíaca y la última costilla.

El valor del perímetro abdominal varía dependiendo del origen étnico. Para los asiáticos y latinoamericanos, el valor normal del perímetro abdominal en hombres debe ser menor de 90 cm y en mujeres menor de 80 cm. La medición del perímetro abdominal también es de gran utilidad para el seguimiento del paciente obeso durante el tratamiento.

Es fundamental una correcta aproximación diagnóstica al paciente obeso, ya que esto influye para un adecuado manejo y una disminución de peso, con todas las implicaciones favorables para la salud. Se ha encontrado que con sólo disminuir unos pocos kilogramos de peso, se obtienen beneficios en cuanto a la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertensión y las alteraciones de los lípidos.

Pruebas de laboratorio

El médico debe recurrir a las pruebas de laboratorio para evaluar el paciente con sobrepeso y obesidad. Se deben descartar, entre otras, enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad tiroidea. Algunos exámenes pertinentes son una glicemia en ayunas y 2 horas poscarga de 75 gramos de glucosa, y un perfil lipídico completo. Solicitar la TSH es importante para descartar hipotiroidismo, especialmente en las mujeres mayores. También se debe solicitar cortisol urinario libre si se sospecha hipercortisolismo.

Otras pruebas

Dependiendo de la evaluación clínica del paciente podrán ser necesarias otras pruebas como una ecografía para descartar esteatosis hepática, coledocistitis y síndrome de ovario poliquístico. Además, se debe solicitar un electrocardiograma a los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y una polisomnografía a los pacientes con sospecha de apnea del sueño. También se debe considerar una tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear cuando se sospechen alteraciones en la hipófisis o en el hipotálamo. Los exámenes genéticos se necesitan para confirmar el diagnóstico en los pacientes con los desórdenes genéticos poco frecuentes.

Pérdida de peso

La pérdida de peso tiene múltiples beneficios. Los estudios muestran que perdiendo al menos 5 kg de peso, se mejora la sensibilidad a la insulina y se disminuye el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, en tanto que perdiendo al menos 9 kg de peso, se disminuye en un 25% la mortalidad por causas cardiovasculares y por neoplasias relacionadas con la obesidad. Al bajar de peso también se disminuye la presión arterial en más de la mitad de los pacientes; en promedio, hay un descenso de 0,3 mmHg a 1,0 mmHg por cada kilogramo

que se rebaje. Igualmente, se disminuyen los triglicéridos y aumenta el colesterol HDL. El colesterol total y el colesterol LDL no disminuyen hasta que se pierde el 20% del peso. Finalmente, disminuir el IMC en 2 kg/m² o más, reduce en un 50% el riesgo de que el paciente presente osteoartritis.

Al disminuir de peso se produce una reducción en el gasto energético, lo que hace difícil mantener el peso alcanzado. Por ejemplo, mantener un peso por debajo del 10% del peso inicial se asocia con una disminución de 8 kcal/kg del gasto energético. Recuperar el peso perdido es un problema frecuente y el ejercicio es fundamental para evitar que esto suceda.

Existen varios factores que dificultan el mantenimiento del peso alcanzado después de una reducción, ya que hay múltiples mecanismos que modifican el balance de la energía con el fin de reestablecer el peso original. Por ejemplo, la ghrelina que es una hormona producida por el estómago y que estimula el apetito, se encuentra normalmente baja después de comer y en los obesos. Sin embargo, luego de una dieta baja en calorías, la concentración sérica de ghrelina se incrementa, aumentando a su vez el apetito, lo cual dificulta el mantenimiento del peso perdido. Para mantener el peso perdido se debe tener una alimentación baja en grasa, hacer monitoreo frecuente del peso y de las calorías consumidas, y tener niveles altos de actividad física. Es importante que el paciente sea seguido por el médico para ayudarlo a conservar el peso alcanzado.

Para terminar, se debe tener en cuenta que el manejo ideal del paciente obeso debe ser interdisciplinario (médico internista, endocrinólogo, médico deportólogo, nutricionista, psicólogo), y algo fundamental, es enseñar a las nuevas generaciones un estilo de vida saludable que incluya una dieta balanceada, sin excesos de calorías, y el ejercicio físico regular.

No hay una receta mágica para el tratamiento de la obesidad, pero si se logra un balance energético negativo de 500 calorías por día se disminuye 500 gramos por semana, es decir 2 kilogramos por mes.

Farmacoterapia

Orlistat:

Aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) desde 1999, favorece la pérdida de peso al inhibir la lipasa gástrica y pancreática por tanto disminuye la absorción de la grasa en un 30% la dosis recomendada es 120 mg 3 veces al día (se puede tomar con el medicamento o hasta 1 hora luego de consumir alimentos).

Los pacientes deben tomar suplementos vitamínicos (separados de la medicación) ya que el Orlistat disminuye la absorción de las vitaminas liposolubles (A,D,E,K). Los principales efectos adversos son la urgencia fecal, esteatorrea, incontinencia fecal. No se debe utilizar en mujeres embarazadas o pacientes que tengan síndromes malabsortivos crónicos. El Orlistat puede disminuir la absorción de medicamentos como ciclosporina, levotiroxina, warfarina, amiodarona, agentes anti-epilépticos y medicamentos antiretrovirales.

Otros medicamentos

Phentermine/Topiramato aprobado por la FDA en 2012, Lorcaserin es un antagonista selectivo del receptor de serotonina 5 hidroxitriptamina también fue aprobado en 2012. Naltrexona de liberación extendida y bupropión (aprobado en 2014), un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina; la naltrexona es un antagonista opioide.

Liraglutide de 3.0 mg fue aprobado en 2014, es un análogo de GLP - 1 (glucagon like peptide-1), disminuye el hambre, la ingesta de alimentos y retrasa el vaciamiento gástrico. Se debe iniciar a 0.6 mg subcutáneo cada día y se incrementa la dosis cada semana hasta alcanzar los 3.0 mg al día. Los principales efectos adversos son: náuseas, vómito, diarrea, constipación, dispepsia y dolor abdominal. El Liraglutide está contraindicado en mujeres en embarazo o aquellas personas que tengan historia personal o familiar de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2. El uso conjunto de liraglutide con insulina aumenta el riesgo de hipoglicemia.

La farmacoterapia no se debe prescribir en ausencia de consejería para cambios en la dieta, actividad física, estilo de vida. Los cuales son la piedra angular del tratamiento para el manejo del peso. Los pacientes se deben monitorizar al menos cada mes los primeros 3 meses y luego cada 3 meses Todos los pacientes con sobrepeso y obesidad requieren manejo interdisciplinario idealmente: nutrición, psicología y/o psiquiatría, medicina deportiva.

Los pacientes con IMC mayor de 30 o 27 kg/m² asociado a comorbilidades requieren manejo farmacológico. La cirugía Bariátrica (bypass gástrico o sleeve gástrico) se recomienda para los pacientes con IMC mayor de 40 o 35 kg/m² asociado a comorbilidades.

Para evitar recuperar el peso perdido lo más importante es el ejercicio y para esto lo fundamental es algo que no se consigne con medicamentos y es la DISCIPLINA.

Referencias

- Donna H. Ryan, Scott Kahan, Guideline Recommendations for Obesity Management. Med Clin North Am. 2018 Jan;102(1):49-63.
- Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. Med Clin North Am. 2018 Jan;102(1):183-197.

- Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018 Jan;102(1):135-148.
- Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am.* 2018 Jan;102(1):13-33.
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362: 485-493.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945): 766–81.
- Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:254–326.
- Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, et al. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387(10031):1947–56.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacologic management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):342–62.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al, Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity-Executive Summary. *Endocr Pract* 2016;22(7):842–84.
- Gómez-Corrales JD, Latorre-Sierra G. Evaluación del paciente obeso. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 355-372

Neumonía intersticial usual fibrosis pulmonar idiopática

Gustavo Adolfo Gómez Correa

Médico internista de la Universidad de Antioquia

Neumólogo de la Universidad El Bosque

Neumólogo adscrito al departamento de medicina interna del Hospital universitario de San Vicente Fundación

Introducción

La enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa –EPPD- (antes llamada enfermedad pulmonar intersticial difusa –EPID-) llamada así porque no solo se limita al intersticio sino que también puede afectar al alveolo, linfáticos, vasculatura y bronquiólos es un grupo muy amplio de afecciones heterogéneas de comportamiento variable, pero con rasgos clínicos, funcionales y radiológicos muy similares. Se clasifican en: neumonías intersticiales idiopáticas, de causa conocida o asociada a otras patologías y primarias o asociada a otros procesos no bien definidos.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad de causa incierta, limitada a los pulmones, de curso crónico e irreversible, cuyo patrón radiológico e histológico es el de una neumonía intersticial usual (NIU), caracterizada por una fibrosis progresiva con el trastorno fisiológico restrictivo propio de estas afecciones.

La FPI es la más frecuente de las neumonías intersticiales idiopáticas (NIIs) y también una de las más agresivas con un curso clínico variable pero en general progresivo en el tiempo.

Epidemiología

La epidemiología de la enfermedad es variable según condiciones geográficas y el tipo de definición amplia o estrecha de la condición; su incidencia se estima entre 4,6 y 7,4 por 100.000 habitantes y la prevalencia entre 13 por 100.000 mujeres y 20 por 100.000 hombres. De acuerdo a estos datos, se estima que en Colombia puede haber cerca de 7.000 a 12.000 personas enfermas y que afecta a más de cinco millones de personas en el mundo. Se ha encontrado en los últimos años un incremento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, pero se desconoce si esto es un hecho real o si se trata de un mejor reconocimiento de la entidad o un hallazgo incidental en las tomografías.

Predomina en el género masculino y hay incremento en el número de casos conforme aumenta la edad, sobre todo en los mayores de 75 años. El 80% de los casos se presenta en mayores de 60 años.

La evolución es impredecible en el momento del diagnóstico. La supervivencia media es tres años a partir del inicio de síntomas, pero puede haber pacientes cuya sobrevida

varía entre pocos meses a una década. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos por 2-3 años. La mayoría tienen una lenta progresión, con deterioro clínico y funcional respiratorio que finalmente lleva a falla respiratoria crónica. Otros presentan una relativa estabilidad con episodios de

agudización de síntomas sin causa aparente (exacerbación aguda, 5-20% de los pacientes). En una minoría de pacientes la enfermedad es de corta duración, con una progresión más rápida de pocos meses a 1-2 años (forma acelerada, 10-15%). (**Figura 1**).

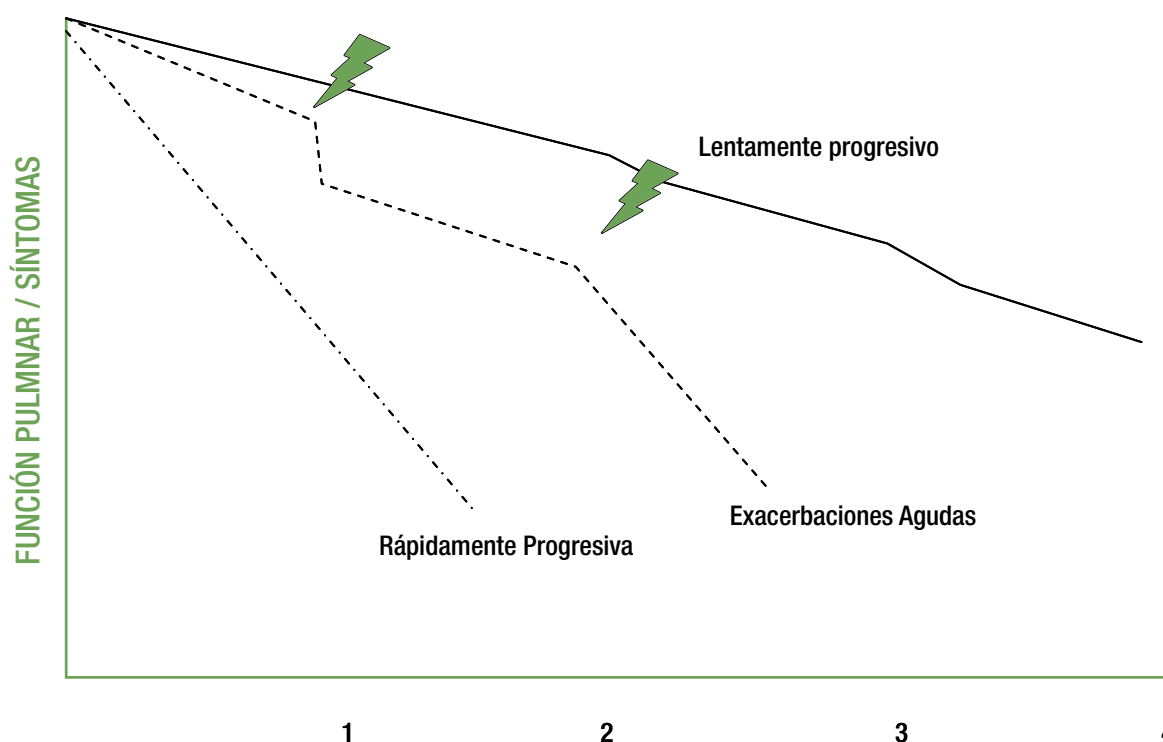


FIGURA 1. Historia natural de la FPI. Modificado de: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Acceso en: <https://alatorax.org/es/biblioteca/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-fibrosis-pulmonar-idiopatica>.

La mortalidad por FPI es muy alta, e incluso mayor a la descrita por algunos tipos de cáncer como próstata, mama y útero. La importancia de las exacerbaciones agudas deriva en la alta mortalidad que supera el 60%. Igualmente, la mortalidad anual luego del egreso hospitalario puede ser de hasta el 90%.

Aunque se considera idiopática, se cree que su desarrollo probablemente se debe al efecto de variados factores ambientales

en sujetos con predisposición genética. Las alteraciones genéticas más frecuentes son las mutaciones en los genes de telomerasa que explicarían algunos casos familiares (cerca del 10%) asociados con cirrosis criptogénica. Algunos factores ambientales reconocidos son el tabaquismo, sílice, latón, plomo, madera, algunos trabajos en ganadería y agricultura. El reflujo gastroesofágico (RGE) se considera un factor de riesgo para la predicción y progresión de la FPI.

Fisiopatología

La FPI se caracteriza por un daño epitelial y la acumulación de fibroblastos/miofibroblastos en los espacios alveolares que lleva a una acumulación progresiva de matriz extracelular y un desequilibrio entre mediadores profibróticos y antifibróticos. Aunque la causa de la lesión alveolar al inicio de la FPI no se conoce, clásicamente se ha considerado que la formación de fibrosis estaba provocada por una inflamación crónica. Actualmente, esta hipótesis está siendo reemplazada ya que los fármacos antiinflamatorios no son eficaces en su tratamiento. Una nueva hipótesis plantea que la desestructuración del tejido pulmonar y la subsecuente fibrosis son el resultado de una reparación anómala de las lesiones que da lugar a una acumulación progresiva de matriz extracelular y muerte de células epiteliales. Por tanto, la activación y apoptosis de las células epiteliales se considera uno de los eventos iniciales en el desarrollo de la FPI.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la FPI tiene un inicio insidioso, caracterizado por disnea progresiva con la actividad física, frecuentemente acompañada de tos seca, debido a que estos síntomas son lentamente progresivos y frecuentemente adjudicados “al cigarrillo” y/o “bronquitis banal”, los pacientes acuden tardíamente al médico; los síntomas se deterioran con el tiempo. Estudios sugieren que los síntomas pueden preceder al diagnóstico entre seis meses y dos años. Al momento del diagnóstico, más del 90% de los pacientes presentan síntomas. La presencia de síntomas o signos sistémicos debe conducir a la sospecha de un diagnóstico alterno. En algunos pacientes asintomáticos, la enfermedad se sospecha ante el hallazgo de alteraciones observadas en la radiografía de tórax.

Es típica la presencia de estertores crepitantes desde fases tempranas. Los crepitantes finos inspiratorios bibasales posteriores, tienen un sonido que recuerda al producido cuando se separa lentamente una cinta de velcro y se detectan mejor

durante una respiración lenta y profunda (“crepitos en velcro”), se presentan en el 90% de los pacientes.

Las acropaquias (dedos en palillo de tambor) son frecuentes (hasta en 50% de casos). No hay otras manifestaciones propias de la enfermedad, aunque pueden estar presentes las debidas a la asociación de comorbilidades como hipertensión pulmonar, enfisema, apnea del sueño, cáncer de pulmón o RGE. En las etapas más avanzadas de la enfermedad se presentan los signos y síntomas del cor pulmonale (ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas).

Abordaje diagnóstico

El retraso en el diagnóstico de la FPI, desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta o reconocimiento de la enfermedad, puede alcanzar entre 2 a 3 años. Esto puede deberse a factores relacionados con el paciente, como la resistencia en el reconocimiento de síntomas que anuncian una enfermedad y el enmascaramiento de dichos síntomas por el sedentarismo que genera la disnea en ejercicio; factores propios de la enfermedad que pasa desapercibida por su presentación lenta y factores vinculados al médico que puede no reconocer la patología, bien porque no se le enseñó, o la considera poco frecuente

La FPI debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de todo adulto con disnea crónica y progresiva con tos seca, por tanto, es altamente frecuente que sean interpretados los síntomas como propios del envejecimiento o EPOC, y no se realicen estudios básicos a fin de confirmarlo, como R-X tórax o espirometría que pueden dar claves para su descarte y así enrutar el enfoque diagnóstico a una afección parenquimatosa difusa.

Si hay signos o síntomas sistémicos en presencia de una EPPD, debido a que la FPI es una enfermedad limitada al pulmón, se debe descartar una enfermedad del tejido conectivo como causa de una fibrosis pulmonar secundaria que puede tener los mismos hallazgos radiológicos e histológicos de NIU. Los síntomas/signos que deben hacer presumir su presencia son:

síndrome seco (xeroftalmia y/o xerostomía), úlceras orales, debilidad muscular, artritis o artralgiás, fenómeno de Raynaud, rigidez matinal, disfagia, manifestaciones dermatológicas u oculares.

Es también fundamental tener presente las causas secundarias de fibrosis pulmonar de otras etiologías, sobre todo aquellas exposicionales como neumonitis por hipersensibilidad (exposición a pájaros u otros antígenos orgánicos), tóxicos (quimioterapia o radioterapia) o fármacos (metotrexate, nitrofurantoína, amiodarona, entre otros).

Las pruebas de laboratorio clínico no son útiles para el diagnóstico pero pueden descartar otras causas específicas de EPPD. En FPI puede verse anemia leve, aumento de marcadores de inflamación sistémica como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, hipergammaglobulinemia y, en 20-30% de casos, títulos bajos de factor reumatoide o anticuerpos antinucleares en ausencia de signos/síntomas de enfermedad sistémica asociada.

La radiografía de tórax es una prueba inicial imprescindible para todo paciente con disnea, puede ser normal en etapas iniciales de la enfermedad, pero en el momento en que los pacientes acusan síntomas frecuentes y molestos, es casi universal que tengan alteración radiológica. Los hallazgos son inespecíficos de FPI y compartidos por muchas EPPD e incluyen disminución del tamaño pulmonar y opacidades reticulares de predominio periférico, bibasal y simétricas. En fases avanzadas puede observarse el patrón en panal de abeja debido a la dilatación quística de los espacios aéreos distales. La presencia de derrame pleural, consolidaciones o adenomegalias es infrecuente y deberían hacer sospechar otro diagnóstico. Un diagnóstico correcto de FPI se realiza por R-X tórax en menos del 50% y usualmente en fases avanzadas de la enfermedad.

Para la evaluación funcional respiratoria es fundamental una espirometría forzada, el patrón típico es un trastorno restrictivo (disminución de la capacidad vital forzada, CVF, con una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo, VEF1,

sobre CVF -VEF1/CVF- normal o elevada). La presencia de un patrón obstructivo (VEF1/CVF baja) descarta en principio la FPI (excepto en la coexistencia de FPI con enfisema, que es un fenotipo de FPI reconocido en los últimos años con un peor pronóstico). En las fases iniciales de la enfermedad es posible que la espirometría sea normal. Los volúmenes pulmonares estáticos confirman la restricción sugerida por la espirometría (reducción de la capacidad pulmonar total, capacidad residual funcional y volumen residual) y tienen gran valor pronóstico al igual que la CVF.

El intercambio de gases se deteriora en la FPI, y puede demostrarse por la medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) que de forma característica está disminuida y puede anteceder a la reducción de los volúmenes pulmonares e incluso ser la única alteración funcional en las primeras etapas de la enfermedad.

Los gases arteriales en reposo pueden ser normales o revelar alcalosis respiratoria e hipoxemia (la primera consecuencia de la taquipnea compensatoria a la segunda); en fases avanzadas o de exacerbación aparece la hipercapnia. Aunque en reposo la saturación arterial de oxígeno suele ser normal, es común la desaturación durante el ejercicio, la cual se puede documentar con un test de caminata de seis minutos que se ha correlacionado con aumento de la mortalidad.

Debe tenerse presente que las pruebas funcionales pulmonares no discriminan en general entre todas las EPPD, por tanto, su anormalidad no necesariamente atañe a la FPI, su principal utilidad radica en el pronóstico y seguimiento que permiten hacer a los pacientes, aun cuando no correlacionen en forma consistente con el grado de fibrosis.

Ante un paciente con cuadro clínico sugestivo de FPI que puede apoyarse mucho por el hallazgo en R-X tórax de opacidades intersticiales, debe derivarse el paciente para estudio y confirmación a un servicio de neumología. Un diagnóstico precoz es clave para el inicio del tratamiento que pueda modificar la historia natural de la enfermedad.

La tomografía computadorizada de alta resolución de tórax (TCAR) desempeña un papel fundamental en el diagnóstico diferencial, pronóstico y seguimiento de la FPI. Es un paso necesario en la evaluación diagnóstica pues puede ilustrar si los hallazgos característicos de la NIU están presentes, permitiendo al clínico hacer un diagnóstico sin necesidad de biopsia. Los hallazgos característicos son la presencia de opacidades intersticiales reticulares asociado a engrosamiento de septos interlobulillares de localización periférica, subpleural y bibasal; se le asocia las bronquiloectasias por tracción y las imágenes quísticas en panal de abejas (este último hallazgo es el más específico que permite hacer un diagnóstico confiable de FPI si están presentes los otros hallazgos). Todos estos hallazgos siguen un gradiente apicobasal por el cual son más numerosos los hallazgos en las bases y menos en los ápices. El vidrio esmerilado es frecuente pero usualmente menos extenso que las opacidades reticulares. La extensión de la enfermedad en la TCAR se correlaciona con el grado de fibrosis en la biopsia pulmonar y con las alteraciones fisiológicas pulmonares.

Desde el punto de vista del TCAR, se puede establecer el patrón de NIU si se cumplen los criterios del patrón usual lo que podría obviar la necesidad de biopsia pulmonar. En los casos de un patrón posible, el diagnóstico definitivo de FPI deberá confirmarse mediante biopsia quirúrgica si es que no hay contraindicación médica que conlleve a un alto riesgo operatorio.

Pueden existir otros hallazgos no son compatibles con este patrón y obligan a tener presentes otras enfermedades.

El diagnóstico clínico confiable identifica sólo 50% de los casos de FPI, mientras que la combinación de clínica y TCAR más del 80%. En los casos en los que la presentación clínica o radiológica no es típica, se recomienda la realización de biopsia pulmonar quirúrgica.

La broncoscopia con el lavado broncoalveolar y/o biopsia transbronquial tienen utilidad muy limitada y su importancia radica más en el diagnóstico diferencial de otras patologías o complicaciones de la enfermedad como infección, cáncer o neumopatía eosinofílica.

El diagnóstico de la FPI se basa en elementos clínicos, radiológicos y patológicos mediante un equipo multidisciplinario con la participación de neumólogos, radiólogos y patólogos con lo que se consigue aumentar la precisión diagnóstica. Para la confirmación diagnóstica definitiva de FPI se requiere la exclusión de otras entidades clínicas de causa conocida y la presencia de un patrón radiológico usual en el TCAR o histológico en la biopsia quirúrgica de NIU, o ambas.

Pautas generales de tratamiento

Para definir el tratamiento modificador de la enfermedad (antifibróticos tipo pirfenidona o nintedanib), es muy importante identificar a los pacientes que tendrán una evolución progresiva y/o acelerada con alto riesgo de muerte ya que la terapia farmacológica busca desacelerar el avance de la enfermedad. Para tal fin, existen unos criterios puntuales (estáticos) al momento del diagnóstico y otros de seguimiento en el tiempo (dinámicos) que tienen valor pronóstico y evolutivo; permiten el monitoreo de la respuesta al tratamiento y ayudan a definir el momento de referencia para trasplante pulmonar.

La terapia actual de la FPI busca detener el proceso de la fibrosis progresiva (o sea cambiar la historia natural de la enfermedad), aliviar los síntomas e identificar y tratar las complicaciones.

Finalmente, debe tenerse presente que en los casos de enfermedad grave no hay tratamientos eficaces demostrados; en estos casos, debe definirse la posibilidad de trasplante pulmonar y ofrecer tratamiento dirigido a aminorar síntomas más discapacitantes que son principalmente la disnea (opioides y/o benzodiazepinas) y la tos.

Referencias

- Molina J, Trigueros JA, Quintano JA et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a challenge for primary care. *Semergen*. 2014 Apr;40(3):134-42.
- Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Acceso en: <https://alatorax.org/es/biblioteca/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-fibrosis-pulmonar-idiopatica>.
- Kusmirek JE, Martin MD, Kanne JP. Imaging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiol Clin North Am*. 2016 Nov;54(6):997-1014. doi: 10.1016/j.rcl.2016.05.004.
- Lynch JP 3rd, Huynh RH, Fishbein MC, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Jun;37(3):331-57. doi: 10.1055/s-0036-1582011.
- Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):61-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30325-3.
- Navaratnam V, Forrester DL, Hubbard RB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology. *ERS Monogr* 2016; 71: 1–15. doi: 10.1183/2312508X.10004615.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
- Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med*. 2017 Feb;281(2):149-166. doi: 10.1111/joim.12571.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017 May;53(5):263-269. doi: 10.1016/j.arbres.2016.12.011.
- Aiello M, Bertorelli G, Bocchino M et al. The earlier, the better: Impact of early diagnosis on clinical outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Jun;44:7-15. doi: 10.1016/j.pupt.2017.02.005.

4

Retos Clínicos - en Hospitalización -

Prevención de infecciones asociadas al cuidado de la salud

Juan Carlos Cataño Correa

Internista, infectólogo

Docente sección de Enfermedades Infecciosas,

Universidad de Antioquia

Introducción

El incremento en la resistencia de los microorganismos a los cada vez más escasos antimicrobianos que se tienen disponibles es un patrón generalizado en todo el mundo, lo que trae como consecuencia directa el aumento de la morbimortalidad y los costos a los sistemas de salud^{(1) (2)}. Este es un problema médico y económico, ya que la infección por bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos, no sólo genera uso de moléculas más costosas y de mayor espectro antimicrobiano, sino que aumenta el riesgo de falla terapéutica y muerte; prolongando además la estancia hospitalaria, lo que encarece la atención en salud^{(3) (4)}. Algunos patrones de resistencia bacteriana se han asociado al uso indiscriminado de antimicrobianos^{(5) (6)}, lo que hace necesaria la implementación de estrategias que eviten las infecciones asociadas al cuidado de la salud, promoviendo entonces el uso racional de antibióticos con el fin de disminuir la presión selectiva, no sólo sobre los patógenos intrahospitalarios, sino también sobre los que vienen de la comunidad; logrando con esto disminuir el daño colateral de la multi-resistencia que, a su vez, reducirá los costos de la atención en salud^{(7) (8)}.

Todo este problema de la resistencia bacteriana ha generado toda una avalancha de medidas y estrategias para disminuir el consumo de antibióticos en los hospitales, lo cual no es más que una consecuencia de la creciente ola de infecciones asociadas al cuidado de la salud, por lo tanto prevenirlas es la mejor medida para poder disminuir el consumo de antibióticos, y por ende la resistencia bacteriana⁽⁹⁾.

Estrategias

A pesar del progreso alcanzado en la atención hospitalaria y de salud pública, cada vez con más frecuencia vienen manifestándose infecciones asociadas al cuidado de la salud. Muchos factores propician el desarrollo de este tipo de infecciones, principalmente: la reducción de la inmunidad de los pacientes, sea por fenómenos de inmunosenescencia o como parte de terapias inmunosupresoras; la mayor variedad de procedimientos médicos y técnicas invasivas que facilitan posibles vías de infección y la transmisión de bacterias resistentes en poblaciones susceptibles, donde las prácticas deficientes de control de infecciones pueden facilitar la transmisión⁽¹⁰⁾.

Con el objetivo de unificar criterios y estandarizar procesos para tratar de prevenir el desarrollo de infecciones asociadas al cuidado de la salud, el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) publicó 12 pasos estratégicos que ayudan a

que cualquier entidad de salud pueda efectivamente controlar el desarrollo de este tipo de infecciones⁽¹¹⁾. A continuación se describe en que consiste cada uno de los pasos de esta mencionada campaña (**ver figura 1**).

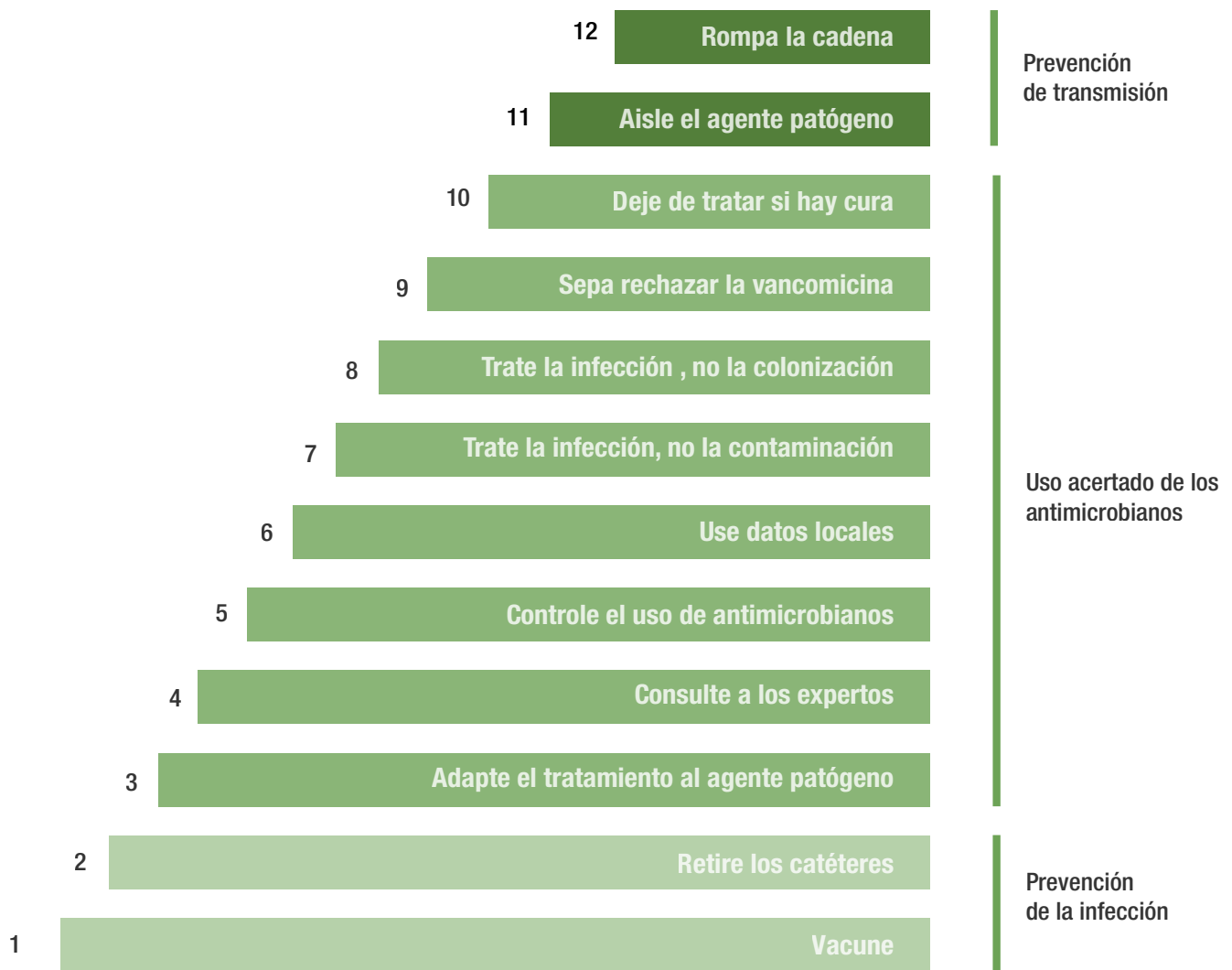


FIGURA 1. Campaña de los 12 pasos del CDC para la prevención de las infecciones asociadas al cuidado de la salud

1. Vacunación

Es una de las estrategias más importantes y que tiene un gran impacto en términos de salud pública es la vacunación. Con ella se logran evitar una gran cantidad de enfermedades infecciosas, lo cual necesariamente conlleva a una disminución en el uso de antibióticos, y por ende, a una menor presión selectiva sobre la flora del paciente y de las instituciones de salud. Para tal fin, se recomienda que tanto el personal de salud, como los pacientes antes de ser dados de alta, se vacunen contra: Influenza, Neumococo, Hepatitis B, Tétanos, Varicela/Zoster y triple viral⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾.

2. Retiro de catéteres

Una de principales infecciones asociadas al cuidado de la salud es la bacteriemia asociada a catéteres, no solo catéteres centrales sino también periféricos, la cual es directamente proporcional al número de días in situ del catéter y a los cuidados que se le realicen desde el día mismo de la inserción; por ello, la recomendación general es utilizarlos solo cuando sea necesario y retirarlos tan pronto como ya no lo necesite más, sin dar un número exacto de días a partir del cual sea perentorio su retiro⁽¹⁴⁾. De igual forma, todo tipo de sondas, principalmente sondas vesicales, son una fuente importante de infecciones asociadas al cuidado de la salud. En tal sentido se recomienda igualmente solo utilizarlas en caso de ser necesarias y con indicaciones muy precisas, propender por su retiro oportuno realizándolo cuando ya no se requiera más su uso, sin determinar un número de días límite para considerar su retiro⁽¹⁵⁾. En general, en todo tipo de invasiones tipo catéteres o sondas, se debe estar planeando su retiro desde el mismo momento de su aplicación, para no incurrir en un uso excesivo o innecesario que aumente el riesgo de desarrollar infecciones asociadas a ellos.

3. Adapte el tratamiento al patógeno y al paciente

Para vez en medicina se requieren terapias antibióticas empíricas, dejando este tipo de conductas solo en caso de cuadros sépticos severos, pues en casi todos los otros escenarios clí-

nicos, siempre será mejor tomar muestras y dirigir la terapia según el germen y el antibiograma; teniendo en cuenta además parámetros de farmacocinética, farmacodinamia, dosis y ajustes de la misma según la función renal, con el fin de optimizar el recurso sin colocar en riesgo la vida o la salud del paciente ⁽¹⁶⁾.

4. Consulte expertos

El uso racional de antibióticos es una medida inobjetable que optimiza la atención del paciente con infecciones severas. Para lograr este objetivo se recomienda que la toma de decisiones siempre este coordinada y dirigida por un especialista en enfermedades infecciosas, con la idea no solo de tratar, sino también de prevenir las infecciones asociadas al cuidado de la salud. En tal sentido se han publicado múltiples experiencias exitosas, algunas de ellas en nuestro medio ⁽¹⁷⁾.

5. Controle el uso de antibióticos

La restricción en el uso de antibióticos de alto impacto ecológico (carbapenems, vancomicina, azoles y cefalosporinas), ha demostrado ser una medida útil para evitar la selección de cepas multidrogoresistentes, para lograr este objetivo se propone varias medidas ⁽¹⁸⁾:

- Elaboración de formularios de restricción, los cuales deben ser diligenciados previo al uso de este grupo de antibióticos restringidos, con la idea de justificar su indicación.
- Estandarizar los tratamientos mediante la elaboración de guías locales
- Cambio de la vía intravenosa a la vía oral tan pronto como sea posible, con la idea de poder dar de alta al paciente, evitando con ello una innecesaria exposición al medio hospitalario, y el inminente riesgo de desarrollar infecciones asociadas al cuidado de la salud.
- Educación interactiva al personal médico que prescribe los antibióticos, con la idea de facilitar la interpretación del anti-

biograma, así como la formulación adecuada del antibiótico según la indicación y el tipo de paciente.

6. Use datos locales

El fenómeno de la resistencia varía según los países, regiones, diferentes hospitales, e incluso, dentro del mismo hospital, es diferente la ecología de la una UCI cuando se compara con una sala de hospitalización. Por lo tanto, es muy importante conocer los diferentes patrones de sensibilidad en cada uno de los nichos dentro de una misma institución, porque de esto va a depender la elaboración de los protocolos terapéuticos⁽¹⁹⁾.

7. Trate la infección, no la contaminación

Es muy importante tener protocolizada la adecuada toma de muestras microbiológicas y cultivos, porque con base en ellos es que se formulan los diferentes tratamientos antibióticos. En tal sentido, una muestra contaminada no solo confunde al clínico, sino que también genera la formulación de una gran cantidad de antibióticos innecesarios, que empeoran la presión selectiva sobre la flora nosocomial y aumentan el riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud. Siempre desconfíe de cultivos reportados como flora polimicrobiana, de aislamientos microbiológicos con patógenos que usualmente son flora de piel (*Corynebacterium*, *Bacillus*, *Propionibacterium*) o de cultivos tomados a través de sondas o catéteres⁽²⁰⁾.

8. Trate la infección, no la colonización

El cuerpo humano está lleno de bacterias, de manera que no es nada raro aislar uno o varios gérmenes cuando se toman diversos tipos de cultivos. Lo importante aquí es poder dar el verdadero valor patológico a cada aislamiento microbiológico, con la idea de poder discriminar entre colonización vs. verdadera infección y no terminar tratando colonizantes que para nada están teniendo un papel patológico en el cuadro clínico del paciente. En tal sentido, es muy importante que en casos de neumonía no se traten gérmenes aislados mediante

aspirado traqueal, o en casos de bacteriemia, no tratar con base en hemocultivos tomados a través de catéteres, o en infecciones urinarias, no tratar con urocultivos tomados a través de sondas viejas⁽²¹⁾.

9. Restrinja antibióticos

El uso racional de antibióticos, como una de las principales medidas para evitar el desarrollo de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, supone una restricción en el uso de ciertos antibióticos considerados como de alto valor biológico: carbapenems, vancomicina, azoles y cefalosporinas. La idea con esta restricción es limitar su uso solo a los casos que verdaderamente lo requieran, evitando una innecesaria presión selectiva sobre la flora del paciente y la institución⁽²²⁾.

10. Pare el tratamiento

La duración de los tratamientos en infectología se ha ido recortando cada vez más, hace unos años tratábamos una neumonía 14 días y ahora quedo demostrado que con solo 8 días es suficiente⁽²³⁾; una cistitis se trataba durante 5 a 7 días y ahora con 1 a 3 días es suficiente⁽²⁴⁾; una peritonitis drenada se trataba de 14 a 30 días y ahora se demostró que solo 4 días son suficientes⁽²⁵⁾. Toda esta evidencia ha hecho posible limitar el uso innecesario de antibióticos, lo cual necesariamente tendrá un impacto positivo en el desarrollo de infecciones asociadas al cuidado de la salud.

11. Aislamientos hospitalarios

Muchas de las infecciones asociadas al cuidado de la salud se transmiten a través del contacto con las manos o la ropa, y otras a través de aerosoles o gotas, por ello el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tiene definidos 4 tipos de aislamientos para ser utilizados según la indicación en el ambiente hospitalario regular⁽²⁶⁾:

- **Contacto:** incluye el uso de guantes y bata. Se utiliza en caso de infecciones por gérmenes multidrogoresistentes.

- **Gotas:** incluye el uso de guantes, bata y mascarilla de tela. Se utiliza en caso de infecciones transmitidas por gotas aéreas como neumonía.
- **Aerosoles:** incluye el uso de guantes, bata y mascarilla de alta eficiencia N95. Se utiliza en caso de infecciones transmitidas por aerosoles como TB, Sarampión y Varicela.
- **Vectores:** incluye el uso de toldillo. Se utiliza en caso de infecciones transmitidas por vectores como Malaria, Zika, Chikungunya y Dengue.

12. Lavado de manos

Desde que el médico húngaro Ignaz Semmelweis nos enseñó la importancia del lavado de manos para disminuir la incidencia de las infecciones asociadas a la atención en salud, ninguna otra medida ha demostrado ser más efectiva que esta, sin embargo, es la menos acatada de las medidas hasta ahora mencionadas, pero no por ello se debe dejar de insistir en su ya muy probada utilidad, en más, toda institución de salud debe tener protocolizado el lavado de manos dentro las múltiples medidas encaminadas a prevenir el desarrollo de infecciones asociadas al cuidado de la salud; realizando con frecuencia campañas que sensibilicen y estimulen al personal asistencial a adherirse a esta simple

medida de gran impacto: ¡mantenga sus manos limpias, dé ejemplo!^{(26) (27)}.

Resultados

Logrando implementar la estrategia descrita en la campaña de los 12 pasos del CDC, diversas entidades de salud en nuestro país han tenido resultados muy satisfactorios, logrando no solo impactar en la morbi-mortalidad de los pacientes, sino también en los costos de la atención en salud y por supuesto, en el desarrollo de infecciones asociadas al cuidado de la salud y de la selección de cepas bacterianas resistentes^{(17) (28)}.

En tal sentido, es muy importante considerar en las instituciones hospitalarias la construcción e implementación de una estrategia para combatir el uso indiscriminado de antimicrobianos y la resistencia bacteriana, construyendo guías de manejo de las principales patologías infecciosas basadas en los patrones microbiológicos de cada entidad de salud, restringiendo en el uso de algunos antimicrobianos, e implementando un sistema de vigilancia y monitoria permanente a la formulación. Esto, asociado a estrategias en prevención y control de infecciones, puede lograr un cambio conductual positivo en el personal de salud, que de manera proporcional, impacte de manera positiva el desarrollo de infecciones asociadas al cuidado de la salud.

Referencias

- (1) Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014; 2: 145.
- (2) Choudhury R, Panda S, Singh D V. Emergence and dissemination of antibiotic resistance: a global problem. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30 (4): 384-90.
- (3) Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31 Suppl 4: 3-11.
- (4) Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6 (4): 523-39.

- (5)** Goff D A. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis* 2011; Suppl 1: S11-20.
- (6)** Kollef M H, Fraser V J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134 (4): 298-314.
- (7)** Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.
- (8)** Smith T, Philmon CL, Johnson GD, Ward WS, Rivers LL, Williamson SA, et al. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm* 2014; 49: 839-46.
- (9)** Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 229-41.
- (10)** Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 1209-28
- (11)** CDC Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings: 12 steps to prevent antimicrobial resistance. Disponible en <https://kodu.kliinikum.ee/infektsioonikontrolliteenistus/doc/oppematerjalid/long-term.pdf>
- (12)** Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States 2017. *Ann Intern Med* 2017;166:209-18
- (13)** Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med* 2018; 24 (1): 10-19.
- (14)** Sagana R, Hyzy RC. Achieving zero central line-associated bloodstream infection rates in your intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29 (1): 1-9
- (15)** Conway LJ, Larson EL. Guidelines to prevent catheter-associated urinary tract infection: 1980 to 2010. *Heart Lung* 2012; 41 (3): 271-83
- (16)** Hoo GSR, Liew YX, Kwa AL. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microbiol* 2017; 35 (3): 340-6
- (17)** Cataño JC. Impacto económico y ecológico del infectólogo en los hospitales. *Acta Med Colomb* 2008; 33: 58-62
- (18)** Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID study group for antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship?. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23 (11): 793-8
- (19)** Hsu V. Prevention of health care-associated infections. *Am Fam Physician* 2014; 90 (6): 377-82
- (20)** Dawson S. Blood culture contaminants. *J Hosp Infect* 2014; 87 (1): 1-10
- (21)** Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Systematic review and evidence-based guidance on

organization of hospital infection control programmes (SIGHT) study group. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (2): 212-24

- (22)** Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014; 6 (2): 101-112
- (23)** Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S48-53
- (24)** Naber KG. New aspects on diagnostics and therapy of uncomplicated cystitis. *Urologe A* 2014; 53 (10): 1489-94

(25) Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372 (21): 1996-2005

(26) Huang GK, Stewardson AJ, Grayson ML. Back to basics: hand hygiene and isolation. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (4): 379-89

(27) Hillier MD. How to wash your hands effectively. *Nurs Stand* 2015; 30 (3): 34-6

(28) Pallares CJ, Cataño JC. Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (3): 205-211

Inhibidores de bomba de protones: beneficios y riesgos de la profilaxis gástrica

Roberto Benavides Arenas
Internista Hospital Universitario
San Vicente Fundación,
Clínica Universitaria Bolivariana

Maria Juliana Pizza Restrepo
Residente de Medicina Interna UPB

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se introdujeron clínicamente hace más de 25 años y desde entonces han demostrado ser agentes seguros y efectivos para el manejo de una variedad de trastornos relacionados con la secreción gástrica de ácido. A pesar de un excelente perfil de seguridad en sus primeras dos décadas de uso, la popularidad de los PPI ha suscitado varias preocupaciones sobre sus efectos a corto y largo plazo⁽¹⁾.

La proporción de uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) es especialmente alta en algunos países europeos, siendo el omeprazol quien ocupó el primer puesto en ventas en el 2010, representando el 5.5% del total de medicamentos facturados en España, donde el uso de IBP se ha incrementado al menos 4 veces desde el 2000. Tendencias similares se han visto en otros países como Holanda, Reino Unido y Bélgica.

La prescripción inadecuada de IBP ocurre tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, así como en centros de salud privados o en hospitales universitarios. Diferentes registros indican que entre 30 y 50% de las prescripciones de

IBP en pacientes ambulatorios u hospitalizados se realizaron bajo indicaciones no registradas; siendo esto más frecuente en hospitales no universitarios. La indicación más común fue el uso de IBP como gastroprofilaxis asociada al uso de medicamentos no necesariamente gastro lesivos, seguida de la profilaxis para úlceras de estrés en pacientes de bajo riesgo de presentarla⁽²⁾.

Específicamente en el escenario de gastroprofilaxis, el objetivo buscado con el uso de IBP es prevenir la aparición de úlceras por estrés en pacientes críticamente enfermos, sin embargo, la evidencia al respecto no es consistente³. Además esta conducta podría relacionarse con efectos negativos tanto para el paciente como para el sistema de salud, teniendo en cuenta que los costos totales del uso inadecuado de IBP son altos, en EEUU se ha estimado un costo de \$1,566,252 dólares para 1,034 pacientes-años, además del aumento específico de riesgo de algunas condiciones que se discutirán en este capítulo.⁽³⁾ Con el fin de resolver preguntas clínicas puntuales y orientar hacia el uso adecuado de los IBP específicamente en el escenario de gastroprofilaxis, durante el presente capítulo, discutiremos los siguientes tópicos:

1. Fisiopatología de la secreción gástrica
2. Farmacocinética y farmacodinamia de los IBP
3. Recomendaciones basadas en la evidencia disponible relacionada con el uso de IBP en profilaxis gástrica
4. Riesgos asociados al uso de IBP

Fisiopatología de la secreción gástrica

La secreción de ácido gástrico es una función compleja y continua en la que contribuyen múltiples factores centrales y periféricos para un resultado final común: la secreción de H⁺ por las células parietales ubicadas en el cuerpo y el fondo del estómago. Está regulada por factores neuronales (acetilcolina, ACh), paracrinos (histamina) y endocrinos (gastrina) que actúan en receptores específicos (M₃, H₂ y CCK²,) respectivamente. Algunos de ellos ubicados también en las células enterocromafines, donde regulan la liberación de histamina. El receptor H₂ es un receptor acoplado a proteína G que activa la vía de Gs-adenililciclase-AMP cíclico-PKA. La acetilcolina y la gastrina señalizan a través de los receptores que acoplan la vía G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺ en las células parietales. En estas, el AMP cíclico y la vía dependiente del Ca²⁺ activan la H⁺, K⁺-ATPasa (la bomba de protones), que intercambia iones de hidrógeno y potasio a través de la membrana de la célula parietal. Esta bomba genera el gradiente de iones, con un pH intracelular de ~7.3 y un pH intracanalicular de ~0.8.

Como se mencionó anteriormente la secreción gástrica es estimulada por diferentes vías, dentro de las cuales se encuentran el sistema nervioso parasimpático por medio de la acetilcolina (ACh), las células entero cromafines con la producción de histamina y las células G antrales con la producción de gastrina, así: la liberación de ACh por las fibras vagales postganglionares estimula directamente la secreción de ácido gástrico cuyos

Retos clínicos en hospitalización

Inhibidores de bomba de protones: beneficios y riesgos de la profilaxis gástrica

receptores M₃ muscarínicos están presentes en la membrana basolateral de las células parietales, estimulando además de manera indirecta a las células parietales al incrementar la liberación de histamina por las células enterocromafines, las cuales se encuentran muy cercanas a las células parietales, lo cual facilita la difusión de la histamina desde su lugar de liberación hasta las células parietales cercanas, donde activa a los receptores H₂. La gastrina, que es producida por las células G antrales, es el activador más potente de la secreción de ácido, la cual estimula de manera indirecta la secreción de ácido al activar la liberación de histamina por las células enterocromafines⁽⁴⁾.

Farmacocinética y farmacodinamia de los IBP

Los IBP son bases débiles, constituidas por dos profármacos (piridina con PK de 4 y benzimidazol con PK de 1) que requieren del ácido para su activación⁽⁵⁾. Con el fin de prevenir la activación prematura y la degradación por el ácido gástrico luminal, son empaquetados en diferentes sistemas de entrega dentro de los que se incluyen tabletas con recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina o gránulos revestidos suministrados como un polvo para la suspensión y también se puede empaquetar en combinación con bicarbonato neutralizar de forma temporal del pH luminal. Una vez pasan el estómago se absorben en el intestino delgado proximal. Una vez se encuentran en circulación ingresan a las células parietales y se ubican en el canalículo secretor, aquí sufre escisión de un enlace sulfóxido (excepto esomeprazol y dexlansoprazol), en ácido sulfénico activo y/o sulfonamida. Estos compuestos se unen covalentemente a los residuos de cisteína en la bomba H⁺/ K ATPasa e inhiben la secreción ácida hasta que se puedan sintetizar bombas de reemplazo (hasta 36 horas).

La diferencia entre los IBP radica en la unión a diferentes cisteínas, por ejemplo: el omeprazol se une a la cisteína 813 y 892, el lansoprazol se une a la cisteína 813 y 321 y el pantoprazol y tenatoprazol se unen a las cisteínas 813 y 822.

Respecto a las características farmacocinéticas en la **tabla 1** se describen los parámetros de los principales IBP.

Todos los IBP, excepto el tenatoprazol, se metabolizan rápidamente en el hígado mediante enzimas CYP (principalmente por CYP2C19 y 3A4). Debido a la sensibilidad de los IBP a las enzimas CYP, la los perfiles farmacocinéticos

de los IBP son muy diferentes según los fenotipos y pueden verse influenciados por la edad, disfunción hepática (reducción del aclaramiento)⁽⁵⁾. Así mismo, el uso de IBP favorece interacciones farmacológicas cuando se usa de manera concomitante con fármacos que compartan metabolismo por la CYP2C19 y 3A4, producto de la inhibición o inducción del mismo⁽⁶⁾.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LOS IBP

	OMEPRAZOL	ESOMEPRAZOL	LANSOPRAZOL	DEXLANSOPRAZOL	PANTOPRAZOL	RABEPRAZOL
Biodisponibilidad (%)	30-40	64-90	80-85	-	77	52
Tiempo al nivel plasmático pico	0.5-3.5	1.5	1.7	1-2, 4-5	2-3	2-5
Unión a proteínas (%)	95	97	97	96	98	96.3
Vida meda (hr)	0.5-1	1.5	1.7	1-2	1-1.9	1-2
Excreción primaria	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática
Metabolismo hepático	CPY2C19	CPY2C19	CPY2C19	CPY2C19/ CYP3A4	CPY2C19/ CYP3A4	CPY2C19
Unión a proteínas (%)	95	97	97	96	98	96.3
Unión a proteínas (%)	95	97	97	96	98	96.3

TABLA 1. Tomado y adaptado de Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. Am J Gastroenterol. 2016 Aug;111(8):1085-6

Recomendaciones basadas en la evidencia disponible relacionada con el uso de IBP en profilaxis gástrica

La asociación entre el estrés fisiológico severo y la ulceración gastrointestinal (GI) está bien establecida. La patogénesis de la enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés (DMSR), que no es lo mismo que ulcera por estrés, aunque ambas hacen parte del espectro de una condición, no se ha descrito por completo pero se plantea la hipoperfusión del tracto GI superior como la causa principal. La mucosa gástrica está expuesta a un pH intraluminal muy bajo. En condiciones fisiológicas normales, la integridad de este tejido depende de un equilibrio entre factores agresivos (es decir, secreción de ácido gástrico, secreción enzimática, infección) y mecanismos de defensa de la mucosa compensadores, los cuales están íntimamente relacionados con una microcirculación adecuada a través de los tejidos del tracto gastrointestinal superior. Las lesiones de la mucosa asociadas a estrés se observan típicamente en las áreas productoras de ácido del estómago (es decir, el cuerpo y el fondo), a diferencia de las úlceras pépticas ambulatorias, que son más comunes en el antro o el bulbo duodenal. Se ha establecido que se requiere una disminución aproximada del 50-60% en el flujo sanguíneo de la mucosa para favorecer la aparición de úlceras y es por esto que se ha documentado esta asociación en pacientes que se encuentran críticamente enfermos.

La mortalidad puede ser hasta del 46% en pacientes críticamente enfermos con Hemorragia GI, en comparación con 21% en pacientes sin hemorragia ($P < 0,001$)⁽⁷⁾.

Los factores de riesgo clásicos asociados a sangrado gastrointestinal en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos son la falla respiratoria y la coagulopatía ($p < 0.001$)⁽⁸⁾.

Retos clínicos en hospitalización

Inhibidores de bomba de protones: beneficios y riesgos de la profilaxis gástrica

En pacientes que se encuentran por fuera de la unidad de cuidados intensivos el escenario no es tan claro, por esta razón, se ha planteado el uso de escalas que incluyen los principales factores de riesgo independientes para presentar riesgo de sangrado gastrointestinal. Estos son: Edad > 60 años, sexo masculino, enfermedad hepática, insuficiencia renal aguda, sepsis, estar en un servicio médico, anticoagulación profilácticos y coagulopatía, asignando un puntaje a cada uno de ellos (**Ver tabla 2**) que permita estratificarlos en grupos de riesgo así: bajo (<7 puntos), bajo medio (8-9 puntos), medio alto (10-11 puntos) y alto (>12 puntos). Es importante destacar que en los pacientes con bajo-medio riesgo de sangrado gastrointestinal el NNT del IBP para prevenir un episodio de sangrado gastrointestinal fue de 556, mientras que, en pacientes de alto riesgo, el NNT fue de 48⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾.

FACTOR DE RIESGO	PUNTAJE
Edad > 60 años	2
Sexo masculino	2
Lesión renal aguda	2
Falla hepática	2
Sepsis	2
Anticoagulación	2
Hospitalización en sala medica	3
Coagulopatía	3

TABLA 1. Puntaje de riesgo de sangrado gastrointestinal para pacientes hospitalizados por fuera de la unidad de cuidados intensivos. Bajo (<7 puntos), bajo medio (8-9 puntos), medio alto (10-11 puntos) y alto (>12 puntos). Fuente: Tomado y adaptado de Hong MT. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. Ann Pharmacother. 2015 Sep;49(9):1004-8

Riesgos asociados al uso de IBP

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son la terapia más efectiva para todo el espectro de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, a pesar de un excelente perfil de seguridad en sus primeros dos décadas de uso, la popularidad casi universal de los IBP podría generar preocupaciones sobre los efectos a corto y largo plazo, en este apartado se revisaran los riesgos asociados al uso de IBP que deben ser considerados por el clínico, haciendo énfasis en que el conocimiento de estos no debe provocar ansiedad en los pacientes, sino que debe inducir al médico a considerar la dosis y la duración adecuadas del tratamiento con IBP, incluidas las estrategias de monitorización en grupos

seleccionados de pacientes debido a sus comorbilidades y factores de riesgo individuales^{(11) (2)}.

Diferentes complicaciones asociadas al uso de IBP han sido descritas con grados variables de evidencia, entre ellas se encuentran alteraciones estructurales o funcionales en la mucosa gástrica (pólipos fúndicos, hipergastrinemia, hiperplasia enterocromafin entre otros), riesgo mayor de presentar fracturas osteoporóticas y miopatías, las cuales están relacionadas con el uso crónico del fármaco. Las complicaciones a considerar a corto plazo son: la nefritis túbulo intersticial, mala absorción de oligoelementos, sobrecrecimiento bacteriano y el aumento del riesgo de infecciones, gastrointestinales como es el caso de la infección por *Clostridium difficile* o neumonía¹¹.
(Ver tabla 3 y figura 1)

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE IBP	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIOS
Alteraciones estructurales o funcionales	2 ^a	Aumento del riesgo de pólipos fúndicos
	2 ^a	Aumento en la masa de células parietales
	2b	Hipergastrinemia, Hiper Cromograninemia
	1c	Hiperplasia enterocromafin -like
Efectos en gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	1c	Cambio de gastritis predominante en el antro a gastritis predominante en el cuerpo, exagerado incremento en gastrina
Infección gastrointestinal	2 ^a	Aumento del riesgo de C. Difficile OR 1.5-1.8
	2a/b	Para otras bacterias patógenas, aumento del riesgo de 2 a 4 veces
Neumonía	2a/2b/2c	Datos contradictorios de estudios retrospectivos
	2a/2b	En un RCT u estudios de cohorte el aumento del riesgo no fue confirmado

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE IBP	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIOS
Nefritis túbulo intersticial	2b	Aumento 5 veces del riesgo, debe evitarse la re-exposición
Enfermedad renal crónica	2b	Bajo riesgo de desarrollarla
Hipomagnesemia	3b	Predominantemente en pacientes con ERC en terapia diurética
Hipocalcemia	4	No hay estudios contundentes
Fracturas y osteoporosis	2 ^a	Dependiente de dosis y duración en pacientes mayores de 65 años
Miopatías	4	Reacción idiosincrática relacionada con el uso concomitante de estatinas
Disminución del efecto del clopidogrel	1c	No aumenta el riesgo en RCT (cogent trial)
	2 ^a	Leve aumento en estudios de cohorte
Demencia	3b	Incremento del riesgo (OR 1.6) con sesgos importantes

TABLA 3. Tomado y adaptado de Malfertheiner P. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;14(12):697-71

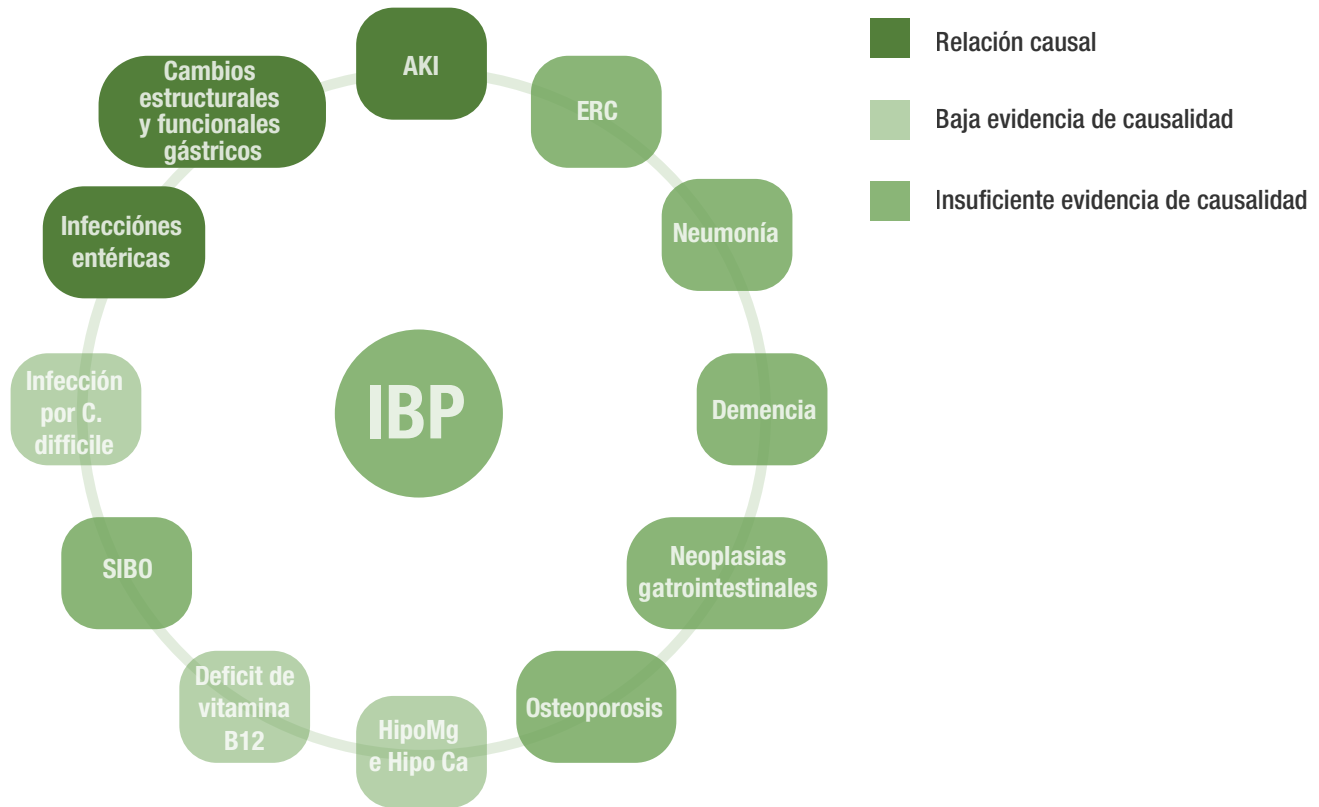


FIGURA 1. Complicaciones del uso de IBP. Tomado y adaptado de Malfertheiner P. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;14(12):697-71

Nefritis túbulo intersticial: es una enfermedad aguda, a menudo reversible, que causa una disminución en la función renal y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio en el intersticio renal¹². El uso de IBP se ha asociado con nefritis túbulo intersticial (NTI). El primer caso fue reportado en 1992 y ha sido soportado por diferentes series. El mecanismo fisiopatológico al parecer está relacionado con una reacción idiosincrática. Diferentes estudios han documentado que los IBP son responsables de hasta el 12% de casos de NTI, aumentando cinco veces el riesgo de presentarla, especialmente en pacientes mayores de 60 años. La detección temprana de la NTI con el consecuente retiro del fármaco se relaciona con la recuperación de la función renal; sin embargo, la progresión

a enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de NTI es posible, encontrando series donde se documentó un número necesario para dañar de 30 pacientes, con un riesgo de ERC dos veces mayor entre los pacientes que recibían IBP dos veces al día que los que los tomaban una vez al día. Basados en esto los pacientes con lesión renal aguda de nueva aparición debido a NTI, deben suspender de manera temprana los IBP para restaurar la función renal. En pacientes con mayor riesgo de NTI inducida por IBP (es decir, pacientes > 60 años), vale la pena considerar el control de la función renal y es claro que una vez se presente el primer episodio debe eliminarse el medicamento dentro de las opciones terapéuticas para su paciente en ocasiones futuras⁽¹¹⁾.

Mala absorción de oligoelementos: el uso crónico de altas dosis de IBP afecta la absorción de calcio, magnesio y vitamina B12 ya que el ácido facilita asimilación e ionización de formas menos solubles de calcio y la liberación de vitamina B12 unida a los alimentos. Existe un mecanismo plausible para algunos pacientes con un suministro nutricional inadecuado: el ácido gástrico es importante para la liberación de vitamina B12 a partir de nutrientes ingeridos. Las células parietales gástricas también son la fuente del factor intrínseco, que es esencial para la unión de B12; por lo tanto, dosis altas de PPI podrían contribuir a la reducción crítica del factor intrínseco. La determinación de los niveles séricos de vitamina B12 a intervalos bianuales es una conducta aceptable, especialmente si están tomando dosis altas de IBP y tienen restricciones dietéticas (como estrictos vegetarianos y veganos), dado que la evidencia disponible sugiere que el uso a largo plazo de IBP se asoció con un aumento en el riesgo de deficiencia de vitamina B12 (OR 1.65, IC 95% 1.58-1.73)

Microflora intestinal y sobrecrecimiento bacteriano: la colonización microbiana en el intestino delgado y grueso también está sujeta a variaciones en la acidez gástrica. La composición de la microbiota intestinal se altera por la ingesta de IBP, según una serie de estudios, la diversidad microbiana es menor en pacientes con IBP que en aquellos que no toman IBP. Un aumento en el número ($> 10^5$ UFC/ ml) de flora bacteriana simbiótica endógena que normalmente coloniza el colon define el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO). Un estudio basado en aspirados duodenales demostró una prevalencia significativamente mayor de sobrecrecimiento bacteriano y fúngico en pacientes con IBP ($p < 0,0063$), concluyendo que el uso de IBP fue un factor de riesgo independiente para sobrecrecimiento bacteriano.

El cambio en la microbiota intestinal predispone a la infección por *C. difficile*, donde el riesgo se incrementa en 1,5-2 veces incluso después del uso reciente de IBP. Así mismo ocurre con otros microorganismos entéricos, documentando un riesgo tres veces mayor de infecciones gastrointestinales por el uso de IBP,

incluyendo *Salmonella* y *Campylobacter spp.* Un estudio de casos y controles informó un aumento de cuatro veces el riesgo de infección por *Salmonella* entérica subsp y de ocho veces el riesgo de infección por la variedad Typhimurium con el uso reciente, incluso a corto plazo de IBP. Se ha informado diarrea de *Campylobacter jejuni* con una odds ratio de 2.9-11.7 de cuatro estudios, por lo que, en la práctica clínica, se aconseja reducir la ingesta de IBP a una dosis mínima efectiva requerida cuando visiten regiones tropicales o subtropicales con un riesgo bien conocido de infecciones entéricas.

Neumonía: estudios observacionales retrospectivos y sus meta análisis han demostrado una posible asociación entre el uso de IBP y el desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad, encontrando un aumento del riesgo del 27% para neumonía adquirida en el hospital o en la comunidad (OR, 1.27), siendo mayor dentro de los primeros siete días de iniciada la terapia⁽¹³⁾. Una revisión sistemática más reciente que incluyó solo a pacientes con terapia de IBP prescrita por uso de AINE no reveló un aumento del riesgo de neumonía. En este estudio, los autores argumentan que la asociación observada previamente pudo verse influenciada por la inclusión de pacientes con ERGE (un factor de riesgo para la neumonía) ⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

- Los inhibidores de la bomba de protones han demostrado ser agentes seguros y efectivos para el manejo de una variedad de trastornos relacionados con la secreción gástrica de ácido.
- La prescripción inadecuada de IBP es un error frecuente y la indicación más común fue el uso de IBP como profilaxis gástrica.
- En pacientes críticamente enfermos con estados de hipoperfusión asociados el beneficio de la profilaxis gástrica es claro en la prevención de sangrado gastrointestinal.

- En pacientes hospitalizados por fuera de la unidad de cuidados intensivos, el beneficio no es tan claro, en este caso es especialmente útil el uso de herramientas para estratificar el riesgo de sangrado gastrointestinal y está indicada la profilaxis gástrica para aquellos que tengan un riesgo alto de presentarlo.
- El uso de IBP no es una intervención inocua y está relacionada con riesgos a corto y largo plazo importantes, los cuales deben ser considerados por el clínico en el momento de la prescripción.

Referencias

- (1) Daniel S. Strand. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017 Jan; 11(1): 27–37.
- (2) Lanás A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1085-6
- (3) Avendaño-Reyes JM. Prophylaxis for stress ulcer bleeding in the intensive care unit. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014 Jan-Mar;79(1):50-5.
- (4) John L. Wallace. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e. 2012
- (5) Jai Moo Shin. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 December ; 10(6): 528–534.
- (6) Shirasaka Y. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos*. 2013 Jul;41(7):1414-24
- (7) Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther*. 2004 Feb;26(2):197-213.
- (8) Cook DJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994 Feb 10;330(6):377-81.
- (9) Herzig SJ. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med*. 2013 May;28(5):683-90
- (10) Hong MT. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. *Ann Pharmacother*. 2015 Sep;49(9):1004-8
- (11) Malfertheiner P. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):697-71
- (12) Jerome A. Rossert. Acute Interstitial Nephritis. In: Johnson, Richard J. *Comprehensive Clinical Nephrology*, Fifth Edition. Elsevier. 2015.
- (13) Eom CS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-319. 2008;28:951-959.
- (14) Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014;63:552-558.

Aproximación al paciente con fiebre de origen desconocido

Mauricio Múnera García
IV año de Residente Medicina Interna
Universidad de Antioquia

Introducción

Muchas veces los médicos se refieren a cualquier enfermedad febril sin una causa evidente inicial como fiebre de origen desconocido (FOD), teniendo en cuenta que la mayoría de las enfermedades febriles resuelven antes de hacer el diagnóstico. El término FOD debe reservarse para aquellas enfermedades febriles prolongadas sin una etiología establecida a pesar de una evaluación intensiva y pruebas diagnósticas.

En este capítulo se realizará una aproximación clínica racional para el diagnóstico del paciente con FOD.

En el presente capítulo, discutiremos los siguientes tópicos:

Definición

En 1961, Petersdorf y Beeson definieron FOD como la presencia de fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$) por más de tres semanas y cuya etiología no se ha aclarado luego de una semana de estudio hospitalario. Esta definición se ha utilizado para comparar y contrastar la FOD en diferentes épocas, lugares geográficos y poblaciones especiales.

Posteriormente Durack y Street, en 1991, clasificaron la FOD en diferentes escenarios: FOD asociada a neutropenia definida en pacientes con conteos ≤ 500 cel/mm³ y una evaluación diagnóstica de al menos tres días y la FOD asociada al VIH como aquella que recurre por lo menos cuatro semanas en el paciente ambulatorio o en el período de tres días en el paciente hospitalizado con infección por HIV. Hay otro escenario de FOD nosocomial definida en el paciente hospitalizado (≥ 1 día) sin manifestar fiebre o signos infecciosos antes del ingreso hospitalario. Estas definiciones son importantes pues su estudio amerita una estrategia diagnóstica y terapéutica algo distinta.

Por consiguiente, la FOD clásica se define como:

1. Fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$ al menos en dos ocasiones.
2. Duración ≥ 3 semanas de la enfermedad
3. Sin compromiso inmunitario conocido.
4. Diagnóstico que permanece incierto después de la anamnesis minuciosa, exploración física y pruebas laboratorio "iniciales" que se discutirán más adelante.

Epidemiología y etiología

Las causas de la FOD han evolucionado con el tiempo debido a los cambios en el espectro de enfermedades que la causan, explicado por el uso diseminado de antibióticos y la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas. Las principales etiologías de la FOD clásica generalmente son categorizadas en 5 grupos: infecciosas, neoplasias malignas, enfermedades inflamatorias no infecciosas, misceláneas y aquellas sin diagnóstico.

El porcentaje de FOD ha disminuido de un 75% en los años 30 a un 10% en los años 50. En países occidentales, el porcentaje de casos no diagnosticados de FOD aumentó en los estudios más recientes. Un factor importante que contribuye a una tasa de falla diagnóstica es el diagnóstico establecido antes de que pasen tres semanas ya que los pacientes con

fiebre tienden a buscar atención médica pronto y se dispone de mejores técnicas diagnósticas. En la **(figura 1)** se representa la evolución de las causas de FOD en el tiempo.

Solo los casos más difíciles de diagnosticar cumplen todavía los criterios de FOD, teniendo en cuenta que los pacientes de FOD sin diagnóstico evolucionan bien, y puede usarse una estrategia menos agresiva en los pacientes en condiciones clínicas estables una vez que se descartan en medida razonable las enfermedades con consecuencias terapéuticas o diagnósticas inmediatas. En sujetos con fiebre recurrente (definida como episodios repetidos de fiebre intercalados con intervalos afebriles de al menos dos semanas y remisión aparente de la enfermedad subyacente), la probabilidad de llegar a un diagnóstico etiológico es <50%. En la **(tabla 1)** se resumen las etiologías más frecuentes en las diferentes series.

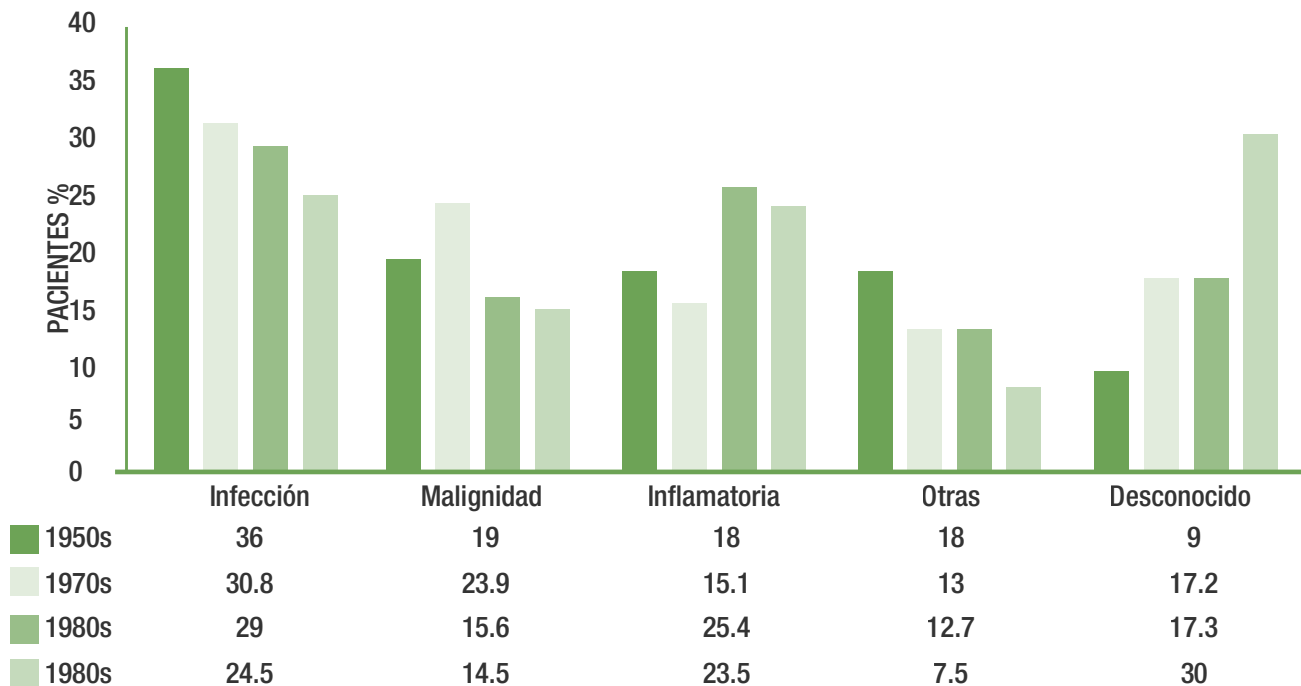


FIGURA 1. Porcentaje de pacientes con FOD por causa durante cuatro décadas. Adaptado de: Mourad O, Palda V, Detsky AS. Arch Intern Med 2003; 163: 545.

Aproximación clínica

El diagnóstico diferencial de la FOD es amplio, pero es importante recordar que por lo general, la FOD representa un cuadro atípico de una enfermedad bastante frecuente, y no

una enfermedad infrecuente que varían en su curso porque o tienen periodos de exacerbación y remisión o han sido parcialmente tratadas con antibióticos o antiinflamatorios de manera empírica.

LARSON. USA, 1961-1982. N=205 (%)	TABAK. TURQUIA. 2003. N=117 (%)	ZENONE. FRANCIA, 2006.	EFSTATHIOU . GRECIA, 2010. N=112 (%)	BANDYOPADH-YAY. INDIA, 2011. N=164 (%)
INFECCIONES 68 (33)	INFECCIONES 40 (34)	INFECCIONES 33 (31)	INFECCIONES 54 (30)	INFECCIONES 84 (51)
Abscesos abdominales 22, tuberculosis 14, infección urinaria 6, endocarditis 5, citomegalovirus 4, otras: psitacosis, brucelosis, bacteriemia, malaria, hepatitis amebiana, candidiasis, sinusitis	Tuberculosis 28, endocarditis 3, fiebre tifoidea 2, otras: malaria, brucelosis, criptococosis, enfermedad de <i>Lyme</i> , pielonefritis, Citomegalovirus, parvovirus B19	Virus de <i>Epstein-Barr</i> 7, sinusitis e infección dental 5, citomegalovirus 4, fiebre Q 4, otras: Absceso abdominal, tuberculosis, infección urinaria, neumonía, <i>B.henselae</i> , brucelosis, malaria.	El 10, tuberculosis 8, leishmaniasis 4, brucelosis 3, osteomielitis 2, citomegalovirus 2, otras: fiebre Q, absceso intrabdominal, <i>Whipple</i> , absceso amebiano	Tuberculosis 46, VIH 12, abscesos 8, meningitis no tuberculosa 6, otras: infección urinaria, leishmaniasis, malaria, infección respiratoria, bacteriemia
NEOPLASIAS 52 (25)	NEOPLASIAS 22 (19)	NEOPLASIAS 14 (13)	NEOPLASIAS 12 (11)	NEOPLASIAS 36 (22)
Linfoma no, <i>Hodgkin</i> 11, leucemia 7, linfoma <i>Hodgkin</i> 6, otras hematológicas 6, Sólidos 20, otras 2	Linfoma , <i>Hodgkin</i> 8, linfoma no <i>Hodgkin</i> 7, sólidos 5, otras hematológicas 2	Cáncer de colon 4, otros sólidos 4, linfomas 4, otras hematológicas 2	Linfoma no <i>Hodgkin</i> 6, carcinoma renal 2, otros: Linfoma de <i>Hodgkin</i> , cáncer de colon, hepatoma, carcinoma pancreático.	Leucemias 24, linfomas 12

AUTOINMUNES 28 (14)	AUTOINMUNES 27 (23)	AUTOINMUNES 38 (35)	AUTOINMUNES 37 (33)	AUTOINMUNES 24 (15)
Fiebre reumática 7, enfermedad de <i>Still</i> 6 LES 5, sarcoidosis 4, arteritis de células gigantes 3, poliarteritis nodosa 2, otras vasculitis 1	Enfermedad de <i>Still</i> 13, arteritis de células gigantes 4 LES 3, otras vasculitis 3, otras: fiebre reumática, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis	Arteritis de células gigantes 18, otras vasculitis 6, enfermedad de <i>Still</i> 4, artritis reumatoide 4, otras: sarcoidosis.	Arteritis de células gigantes 10, LES 9, enfermedad de <i>Still</i> 7, poliarteritis microscópica 3, polimialgia reumática 2, otras: poliarteritis nodosa, vasculitis ANCA, sarcoidosis, <i>Crohn</i> , fiebre mediterránea familiar, autoinflamatorio.	LES 5, Fiebre reumática 6, enfermedad de <i>Kikuchi</i> 3, otras: enfermedad de <i>Still</i> , enfermedad mixta del tejido conectivo.
MISCELÁNEAS 37 (18)	MISCELÁNEAS 12 (10)	MISCELÁNEAS 22 (20.5)	MISCELÁNEAS 6 (5.5)	MISCELÁNEAS 0
Fiebre facticia 10 Fiebre periódica 5 Embolia pulmonar 4 Hematomas 3, otras: Hepatitis granulomatosa, <i>Crohn</i> , pericarditis, fiebre mediterránea familiar.	Tiroiditis, subaguda 4, cirrosis 2, otras: histiocitosis X, colitis ulcerativa, síndrome de <i>Sweet</i>	Hipertermia habitual 8, fiebre facticia 5, fiebre por medicamentos 2, otras: enfermedad de <i>Crohn</i> , tromboembolia venosa, fiebre mediterránea familiar.	Tiroiditis subaguda 3, otras: embolia pulmonar recurrente, enfermedad de <i>Castleman</i> , linfadenitis necrosante.	Leucemias 24, linfomas 12
SIN DIAGNÓSTICO 20 (10)	SIN DIAGNÓSTICO 16 (14)	SIN DIAGNÓSTICO 37 (25)	SIN DIAGNÓSTICO 23 (21)	SIN DIAGNÓSTICO 20 (12)

TABLA 1. Causas de FOD en diferentes series reportadas en la literatura.

Existen más de 200 enfermedades que se han reportado como causa de la FOD, y por tanto, es importante reconocer el contexto del paciente pues la frecuencia relativa de las causas cambia dependiendo por ejemplo, del estado socioeconómico. En los países en desarrollo predominan las causas infecciosas mientras que en los países desarrollados han sido superadas

por las enfermedades reumatológicas (tabla 1). Localmente no se cuenta con datos epidemiológicos.

El pilar fundamental cómo toda enfermedad es una adecuada historia clínica donde pueden existir algunos aspectos claves. Por ejemplo, tener contacto previo con animales, así como la

presencia de síntomas similares en personas cercanas o convivencia en casa con sintomáticos respiratorios, orientarán a causas infecciosas. Se debe describir el inicio de la fiebre, periodicidad, duración, escalofríos, la presencia o no de síntomas asociados que puedan ser localizadores (para dirigir el estudio paraclínicos a determinado órgano, sistema o región anatómica). Aunque la mayoría de los tumores pueden manifestarse con fiebre, el linfoma es por mucho el diagnóstico neoplásico más frecuente de la FOD. A veces, la fiebre precede a la linfadenopatía detectable en la exploración física.

La pérdida de peso no intencionada es un signo de alarma para neoplasias, enfermedad reumática e infecciones como la tuberculosis o la endocarditis. Se debe registrar el uso previo de medicación inmunosupresora (como trasplantados, uso de glucocorticoides, metotrexate, ciclofosfamida, terapia biológica etc.), uso de drogas intravenosas; adicionalmente, indagar por los antecedentes familiares de neoplasias, enfermedades autoinmunes. La revisión por sistemas debe ser sistemática e incluir detalladamente cada órgano y sistema. Ningún síntoma debe considerarse irrelevante pues puede ser la clave para el diagnóstico. Siempre reinterrogar al paciente en busca de datos claves que surgirán con el tiempo.

Recomendaciones en el examen físico

Los médicos han planteado diagnosticar enfermedades particulares analizando los patrones de la fiebre asociados. Estos esfuerzos han dado lugar a una terminología extensa, que incluye conceptos como fiebre remitente, intermitente, hética, diaria, en picos, sostenida, terciaria y cuartana, en silla de montar, etc. Algunos ejemplos clásicos asociados a enfermedades específicas están la presentación terciaria y cuartana en malaria; la fiebre de Pel Ebstein (se alternan los periodos febriles por días o semanas), en linfomas de Hodgkin y el signo de Faget (bradicardia relativa en el pico febril) y en fiebre tifoidea. Por

desgracia, con la posible excepción de la presentación terciaria y cuartana de la malaria, estos patrones de la fiebre no son lo bastante sensibles ni específicos como para establecer el diagnóstico de una enfermedad, aunque sí podrían orientar en la hora de estudios clínicos.

En los pacientes con FOD debe realizarse un estudio clínico más exhaustivo de varios aspectos de la exploración física que el que generalmente se realiza durante la evaluación de otras enfermedades. Un estudio retrospectivo realizado en Japón por Tazuma S y col con 44 pacientes en quienes identificaron las principales características de diagnóstico en la historia clínica y los hallazgos físicos para un diagnóstico eficiente de la FOD. El número promedio de las principales características de diagnóstico identificadas fueron: 14% por medio del interrogatorio y 35 % con el examen físico. En la tabla 2 se resume algunos ejemplos que sugiere realizarse a todo paciente con FOD. Estos hallazgos anteriormente expuestos son llamados IPD (indicios con potencial diagnóstico) que se traducen en todos los signos, síntomas y anomalías encontradas que pueden señalar a un diagnóstico.

Aproximación diagnóstica

El estudio del paciente con FOD parte desde los laboratorios más generales e inespecíficos y progresa hacia estudios más específicos e invasivos que van de la mano al contexto clínico del paciente. Una historia clínica y una exploración física bien dirigidas son más importantes que cualquier otra prueba diagnóstica para centrar la evaluación de la FOD y no se debe caer en el error de solicitar paraclínicos de manera desordenada, intentando descartar todas las enfermedades posibles o buscando enfermedades poco probables, o peor aún, resultados que generen error diagnóstico, pues esto colleva a malgastar recursos y puede generar iatrogenia. La propuesta en la secuencia diagnóstica debe ser flexible y pueden realizarse según el escenario clínico de la mano a la información obtenida cómo se intentará desglosar a continuación.

ZONA DEL CUERPO	HALLAZGO FÍSICO	DIAGNÓSTICO
Cabeza	Dolor en los senos paranasales	Sinusitis
Arteria temporal	Nódulos, pulsaciones reducidas	Arteritis temporal
Orofaringe	Ulceración; dientes sensibles	Histoplasmosis diseminada, absceso periapical
Fondo de ojo o conjuntiva	Tubérculo oroideo; petequias; manchas de Roth	Granulomatosis diseminada (Tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoidosis y sífilis); endocarditis
Tiroides	Aumento del tamaño, dolor	Tiroiditis
Corazón	Soplo	Endocarditis infecciosa o marántica
Abdomen	Linfadenopatías; hepato y/o esplenomegalia	Linfoma, endocarditis y granulomatosis diseminada
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor prostático, fluctiación	Absceso, prostatitis
Genitales	Nódulo testicular Nódulo epididimario	Poliarteritis nodosa Granulomatosis diseminada
Extremidades inferiores	Trombosis venosa profunda	Trombosis o tromboflebitis
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, dedos en palillo de tambor	Vasculitis, endocarditis

TABLA 2. Ejemplos de hallazgos físicos con significado especial en los pacientes con FOD. *Adaptado de: Wright W; Mackowiak PA. Fever of Unknown Origin. En: Bennett J; Dolin R y Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Edition. Elsevier; 2016. p. 747-757.*

Entonces, ¿cómo se enfoca un paciente con FOD?

Para puntualizar todos los pacientes inicialmente deben contar con los paraclínicos descritos como obligatorios, pues dan en general una idea del estado basal del paciente. En teoría estos exámenes ya se deben tener con valores normales o indeterminados para definir la FOD (el enfoque se resume en el algoritmo 1).

Siempre objetivizar la fiebre

Existen casos donde los mismos pacientes han manipulado el termómetro para registrar temperaturas altas y magnificar sus síntomas o búsqueda de ganancias secundarias.

Evaluar medicamentos

Virtualmente todos los medicamentos pueden producir fiebre o enmascaran su aparición. Se deben suspender los antibióticos si la condición clínica lo permite y los corticoesteroides. Las causas más frecuentes de fiebre por fármacos son: alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, difenilhidantoinato, sulfasalazina, furosemida, antimicrobianos (en particular sulfonamidas, minociclina, vancomicina, lactámicos e isoniazida), algunos fármacos cardiovasculares (p. ej., quinidina,) y algunos antirretrovirales (p. ej., nevirapina). La presencia de eosinofilia, linfocitos atípicos y elevación de transaminasas o de la función renal sugieren esta posibilidad y se presenta en cualquier momento de la terapia, además no todos los pacientes hacen exantema.

En todo momento se requiere reinterrogar y examinar al paciente (proceder según IPD)

Después de identificar todos los IPD recuperados de la anamnesis, la exploración física y las pruebas obligatorias, debe hacerse una lista limitada de los diagnósticos más probables. En pacientes sin IPD, realizar serologías microbiológicas de manera aleatoria tiene un bajo diagnóstico y no es recomendada. Es claro que las infecciones son la principal causa de FOD en países subdesarrollados por lo tanto en nuestro medio se debe realizar búsqueda activa de tuberculosis tanto en sus forma pulmonar como extrapulmonar. En este orden de ideas, el esfuerzo terapéutico debe realizarse según el contexto del paciente y el hallazgo cardinal más relevante (baciloscopias, cultivos, pruebas moleculares, lavado broncoalveolar, imágenes, toma de biopsias). No olvidar otras infecciones como malaria en las zonas de alta prevalencia o la histoplasmosis en su forma pulmonar (contacto con cuevas, alud de tierra, terremotos).

Además recomiendan realizar crioglobulinas y fondo de ojo por personal experto pues ante la ausencia de síntomas típicos de las enfermedades prevalentes, éstas pruebas pueden tener valor diagnóstico importante y con muy bajo costo.

La realización de procalcitonina es importante sobre todo para diferenciar infecciones bacterianas de otras etiologías, un metanálisis reciente realizado por Wang C y col incluyó 10 estudios clínicos controlados que comparaban FOD infecciosa vs no infecciosa con medición de procalcitonina y demostró que el valor ≥ 0.5 mg/L tiene significado estadísticamente significativo para el diagnóstico de infección bacteriana y siendo un buen marcador para el enfoque del paciente con FOD.

Estudios imaginológicos

El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía, radiografía de senos paranasales, examen radiográfico o endoscópico del tubo digestivo y broncoscopia es muy bajo en ausencia de IPD. Por tanto, estas pruebas no deben usarse como procedimientos de detección.

Tomografías computada (TC): en nuestro medio sigue siendo un estudio de valor en el enfoque diagnóstico, pues tiene costoefectividad y mayor disponibilidad clínica. En tres estudios, el rendimiento diagnóstico de la TC torácica y abdominal de detección en pacientes con FOD fue ~20%. La especificidad de la TC torácica fue ~80%, pero la de la TC abdominal varió entre 63 y 80%. Por lo anterior, lo hacen un examen casi obligatorio para el contexto clínico de Colombia.

Estudios nucleares: sin embargo, la probabilidad de llegar a un diagnóstico se observó en el 71% con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 83%. La gammagrafía con leucocitos puede ser útil para diagnosticar afecciones inflamatorias e infecciosas y rara vez se usa en neoplasias.

FDG-PET/CT (tomografía por emisión de positrones de 18F-fluorodesoxiglucosa combinada con tomografía computarizada de dosis baja): para los expertos es el estudio de segunda línea para el enfoque del paciente con FOD, dada su capacidad de identificar sitios donde hay aumento de la actividad metabólica (infección, neoplasia o enfermedad inflamatoria no infecciosa) con una buena resolución espacial, lo que permite seleccionar tejidos susceptibles de biopsia. Estudios recientes como el realizado en España por Castrejon A, y col donde hicieron análisis retrospectivo de 67 pacientes con FOD a quienes le realizaron este estudio y encontraron que ayudó a establecer el origen de la fiebre en 35 casos y fue especialmente útil en grupos de infección, enfermedad inflamatoria no inmune y neoplasia. La sensibilidad, especificidad la PET / TC fueron: 84, 31 y 61% respectivamente. Otros metanálisis han encontrado hallazgos similares por lo cual actualmente lo recomiendan como un estudio de segunda línea (su costo y disponibilidad puede no ser aplicada a nuestro medio para todos los casos).

Otros estudios

Biopsia de arteria temporal: la incidencia de arteritis de células gigantes en las series puede ir hasta 10% (**ver tabla 1**)

, esto aplicado para la población > 50 años. Este procedimiento es de bajo riesgo pero tiene una sensibilidad en la práctica clínica tan baja como el 30%, por tanto la sospecha pretest alta (cefalea de reciente diagnóstico, polimialgia reumática, VSG elevada, etc.) aumentará la sensibilidad. No es recomendado de rutina.

Aspirado y biopsia de médula ósea (ABMO): es pocas veces es útil en ausencia de IPD para trastornos medulares. Con la adición de FDG-PET/CT, que es muy sensible para detectar el linfoma, carcinoma y osteomielitis, el valor de la biopsia de la médula ósea como procedimiento de detección se reduce todavía más. También es limitada en el escenario donde se sospeche infección medular teniendo en cuenta que los mielocultivos tienen baja sensibilidad.

Biopsia hepática: la infiltración hepática es común en todas las categorías de FOD. La biopsia percutánea es una consideración importante cuando existen alteraciones en el perfil hepático, en especial, elevación marcada de fosfatasa alcalina con mínima elevación de transaminasas y bilirrubinas (perfil infiltrativo).

¿Cuál es el papel de la prueba con anti-inflamatorios no esteroideos?

La utilidad del naproxeno, el ibuprofeno y la indometacina para reducir la fiebre en pacientes.

con cáncer es bien conocida, por lo que algunos autores han planteado que la desaparición.

de la fiebre luego de la administración de estos medicamentos indica una neoplasia y su persistencia indica infección. Sin embargo, el único estudio que evaluó sistemáticamente esta prueba no encontró diferencias significativas en la respuesta entre ambos grupos (55% vs. 38% respectivamente).

¿Cuáles son las indicaciones de manejo empírico?

Las pruebas terapéuticas empíricas con antibióticos, glucocorticoides o fármacos antituberculosos deben evitarse en la FOD, salvo cuando el paciente se deteriora con rapidez después que las pruebas diagnósticas mencionadas no aportaron un diagnóstico definitivo. Por ejemplo, los pacientes con fuerte sospecha de tuberculosis u otra infección con deterioro grave y acelerado de su estado general; y los pacientes con sospecha fuerte de arteritis de células gigantes y compromiso visual, quienes requieren inicio de esteroides aún antes de la biopsia.

Cuando a pesar del adecuado enfoque clínico no se encuentra causa de la FOD, el seguimiento es la clave para detectar IPD sin caer en el error de seguir ordenando pruebas injustificadas pues el pronóstico en este grupo poblacional es generalmente bueno.

Conclusiones

La FOD continúa siendo un problema de diagnóstico desafiante para el personal médico. Con el desarrollo de mejores técnicas diagnósticas, a menudo, encuentra la causa de la fiebre antes de tres semanas de enfermedad y, por lo tanto, solo es más difícil diagnosticar casos que cumplan con la definición de FOD. Por las condiciones de nuestro medio se extrapolan estudios de países en vía de desarrollo donde las causas infecciosas (principalmente tuberculosis) son las más frecuente seguidas de las causas inflamatorias no infecciosas (enfermedades reumatológicas) y de allí debe partir el estudio. La anamnesis y el examen físico juicioso siguen de lejos ser mejor que cualquier otro paraclínico y se debe evitar ordenar indiscriminadamente paraclínicos o procedimientos que sólo aumentan costos e iatrogenia. El FDG-PET/CT es una herramienta atractiva para el enfoque de éstos pacientes y en caso de disponerse el recurso podría ser un examen temprano para orientar diagnóstico. Los pacientes con FOD sin diagnóstico luego de un estudio racional por lo general tienen buen pronóstico y la evolución clínica en el tiempo orientará su enfoque.

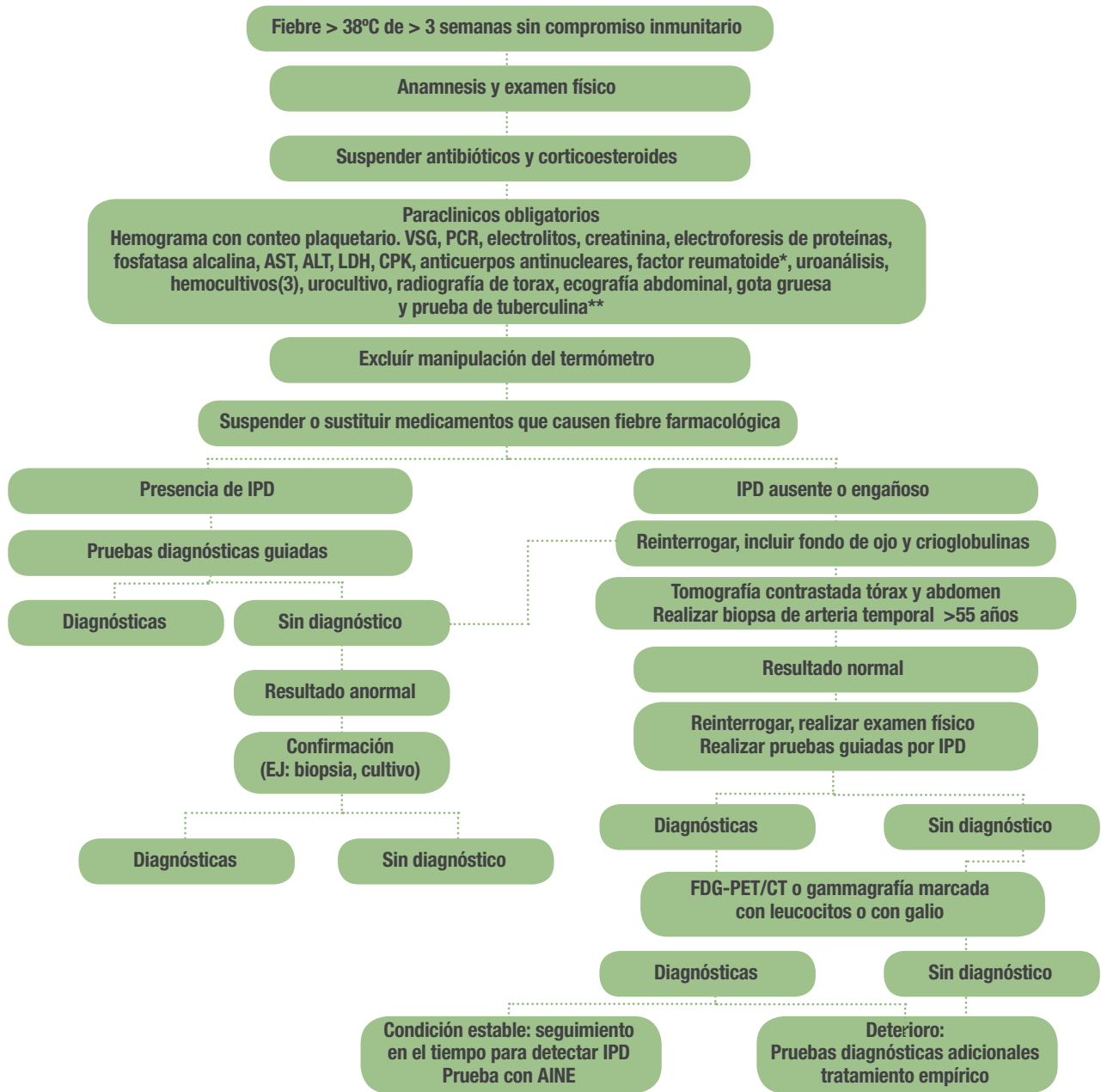


FIGURA 2. Algoritmo para el enfoque del paciente con FOD. Abreviaturas: ALT: alanina aminotransaminasa; AST: aspartato aminotransferasa; PCR: Proteína C-reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; LDH: lactato deshidrogenasa; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; FDG-PET/CT, tomografía por emisión de positrones de 18F-fluorodesoxiglucosa combinada con tomografía computarizada de dosis baja. IPD: Indicios con potencial diagnóstico. *Interpretar según condición clínica **Aplica para países con baja prevalencia de infección por tuberculosis. Adaptado de: Manders C; Simon A; Rovers C. Fever of unknown origin. Clinical Medicine 2015 Vol 15, No 3: 280–4

Referencias

- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1–30.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991;11:35–51.
- Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec;21(4):1137–87.
- Zenone T. Fever of Unknown Origin in Rheumatic Diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec;21(4):1115–35.
- Cunha BA. Fever of Unknown Origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec;21(4):867–915.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med.* 1992 Jan;152(1):51–5.
- Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006 Aug 1;38(8):632–8.
- Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection [Internet].* 2003 Dec;31(6):417–20.
- Tolia J, Smith LG. Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Dec;21(4):917–36.
- Vanderschueren S, Knockaert DC, Peetermans WE, Bobbaers HJ. Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged febrile illnesses. *Am J Med.* 2003 Nov;115(7):572–5.
- Sioka C, Assimakopoulos A, Fotopoulos A. The diagnostic role of 18 F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Invest.* 2015 Jun;45(6):601–8.
- Mulders C, Manders A, Rovers C. Fever of unknown origin. *Clinical Medicine* 2015 Vol 15, No 3: 280–4.
- Castrejón A, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin?. *Annals of Nuclear Medicine* (2018) 32:123–131.

El paciente con delirium

Jairo Alberto Rivera Castro

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

Definición

Delirium es un trastorno agudo en el que se altera la atención y la cognición (entendidas estas como las facultades con las que contamos para desempeñarnos en las tareas básicas de la vida). Es un síndrome potencialmente amenazante para el desempeño vital y puede acarrear complicaciones, incluso, hospitalización prolongada, déficit cognitivo y aún la muerte. En algunos casos acompaña a un trastorno demencial de base o se presenta en forma aislada, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico temprano y el seguimiento del paciente.

Puede manifestarse, o bien de manera aguda acompañando una enfermedad grave (sepsis, falla cardíaca, accidente cerebrovascular, crisis hiperglucémicas), luego de intervenciones quirúrgicas o en una hospitalización prolongada. De ahí, es importante para el personal médico conocer sus manifestaciones y lograr identificar su presentación para evitar alteraciones cognitivas permanentes, declinación funcional, institucionalización o mortalidad que se asocian a aumento en los costos de salud y los efectos adversos que estos tienen en la dinámica familiar y social del paciente.

Según el DSM – V, delirium se define como “instauración aguda y de curso fluctuante de síntomas consistentes en inatención, alteración del estado de consciencia y de la cogni-

ción (pérdida de memoria, desorientación o alteraciones en el lenguaje)”. Además de otras alteraciones como cambios en el ciclo de sueño- vigilia, variaciones sensoriales (alucinaciones visuales y/o auditivas), comportamiento inapropiado y labilidad emocional.

Existen 5 fenotipos de delirium que se enuncian a continuación:

1. Sub sindrómico: poco reconocido debido a que usualmente cumple parcialmente los criterios diagnósticos.
2. Hipoactivo y como subtipo grave, el subtipo catatónico.
3. Hiperactivo y como extremo, el subtipo excitado.
4. Mixto, que tiene manifestaciones fluctuantes de delirium hipo e hiperactivo.
5. Persistente o postrado.

Las manifestaciones de hipo o hiperactividad están asociadas con agitación psicomotora, además de los cambios ya establecidos en la consciencia y la cognición.

En la **figura 1**, se muestra el transcurrir de los 5 subtipos con respecto a la presentación.

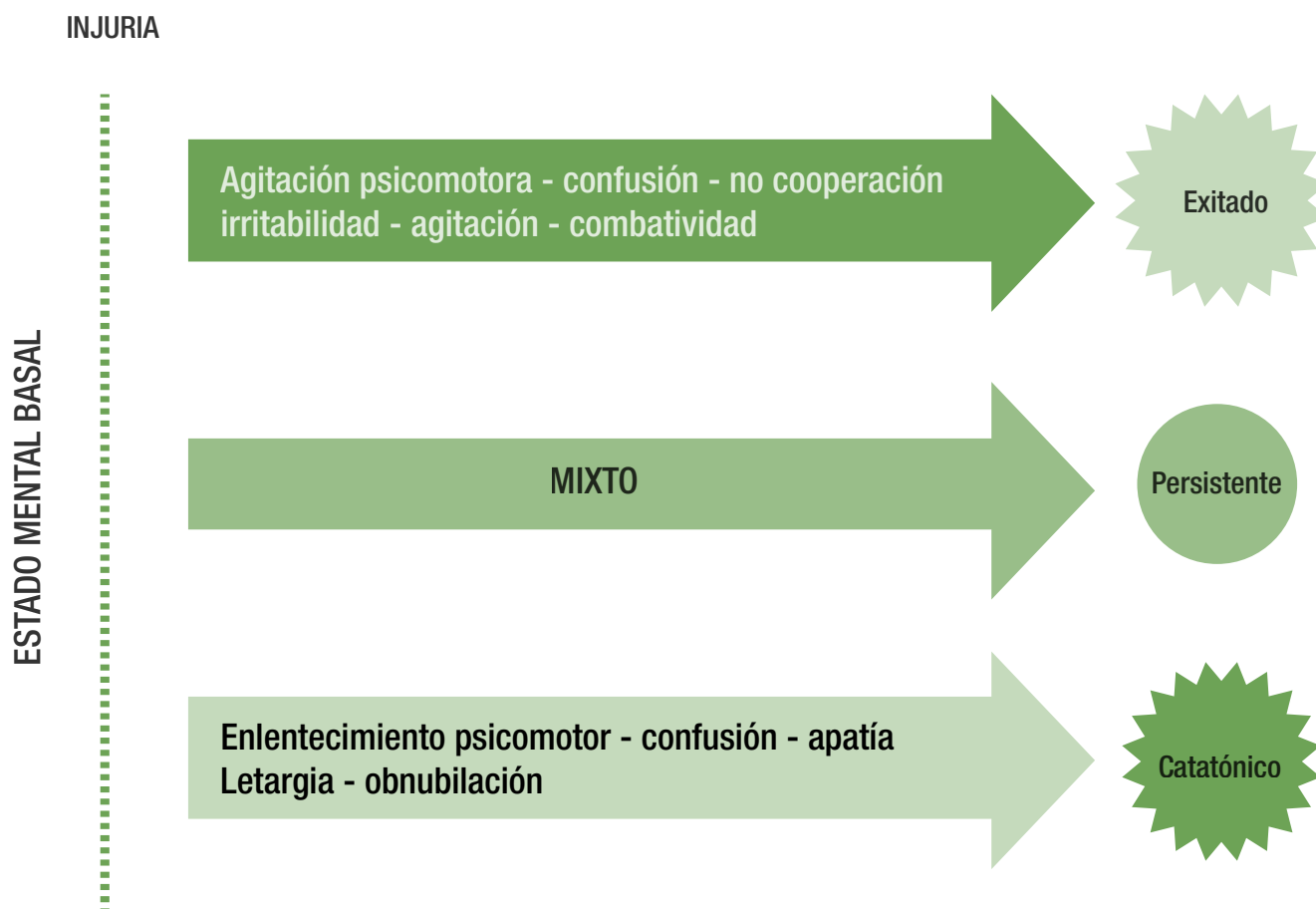


FIGURA 1. Adaptado de Maldonado, Acute Brain Failure. Crit Care Clin 33 (2017) 461–519

En la figura 1 se observa cómo el cambio en el estado mental basal producido por una noxa genera cambios en el comportamiento psicomotor, sea por inquietud o apatía. Según esto, se definirá la presentación de delirium en sus diferentes subtipos -sea hipo activo o hiperactivo y el mixto- como forma de presentación que asocia los dos subtipos anteriores.

Tanto el delirium hiperactivo como el hipoactivo pueden tener progresión a formas extremas como el excitado y el catatónico, con mayor agitación o depresión psicomotora.

Por último, aquellos en los que se sostiene la alteración en el tiempo sin variación se consideran que están en delirium per-

sistente. Cualquiera de estas manifestaciones tendrá resolución en la medida en que la causa que llevó a la descompensación se corrija y se eviten nuevas noxas.

Puntos clave

Las pistas clínicas características del síndrome delirium son:

- Alteración en la atención, estado de consciencia y otros aspectos del estado mental
- Curso agudo y fluctuante
- Psicosis (alucinaciones e ideas delirantes, 30 – 50% casos)
- Precipitantes en muchas ocasiones no son fáciles de dilucidar con la historia clínica

Epidemiología

La epidemiología es variable según las series que se revisen. En Estados Unidos se han documentado aproximadamente 2.6 millones de episodios de delirium, con un costo anual de aproximadamente 164 millones de dólares para el sistema de salud. En algunas series se documenta que el 30% de los pacientes hospitalizados desarrollan un episodio de delirium en algún momento de la hospitalización. En el caso de los pacientes ancianos que requieren procedimientos quirúrgicos, hay un riesgo entre el 10 – 50% para desarrollar delirium y está asociado con el tipo de procedimiento al que se someterá el paciente. En el

caso de los ancianos con fragilidad y episodios de caídas con fractura de cadera y los que requieren intervenciones complejas, como cirugía cardiovascular, están asociadas con mayor riesgo de delirium.

Cuando se analizan los casos por el tipo de sala, se observa que en de cuidados intensivos es del 70%, en urgencias del 10% y en hospitalización del 42%. En Colombia, se desconocen datos exactos acerca de la epidemiología. Sin embargo, a nivel local se cuenta con el estudio realizado por Restrepo y Cols, en el cual se encuentra una incidencia del 6.8% en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Medellín, que está en el rango reportado por la literatura (4- 29%).

Punto clave: la presentación clínica del delirium es frecuente pero raras veces es identificado en forma temprana, lo que lleva a retardo en el diagnóstico e intervención.

Punto clave: la presentación clínica del delirium es frecuente pero raras veces es identificado en forma temprana, lo que lleva a retardo en el diagnóstico e intervención.

Factores de Riesgo y Etiología

Los principales factores predisponentes para desencadenar un episodio de delirium están asociados tanto a la enfermedad de base que lleva a la presentación del trastorno, como a situaciones ambientales y/o medicamentos. Estos factores de riesgo están especificados en la **(tabla 1)**.

DEMOGRÁFICO	COMORBILIDAD	MEDICAMENTOS
Edad Avanzada Sexo Masculino	Número y gravedad Alteraciones visuales y auditivas Demencia previa Depresión Historia de Delirium Enfermedad cerebrovascular Caídas Trastornos del Comportamiento Enfermedad terminal Desnutrición	Polifarmacia (> 5 medicamentos) Uso de medicamentos psicoactivos o sedantes (benzodiazepinas, anfetaminas, zolpidem, eszopiclona) Abuso de alcohol Drogas de abuso

TABLA 1. Modificado de Setters B. Prim Care Clin Office Pract 44 (2017) 541–559

Las condiciones específicas que pueden ser desencadenantes de episodios de delirium se agrupan en la siguiente tabla:

ENFERMEDAD SISTÉMICA	ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	MEDICAMENTOS	AMBIENTALES/ IATROGENIA
Infección/Sepsis Deshidratación Hipoxia Hipo/Hiperglicemia Hipo/Hipernatremia u otros electrolitos Hipotermia Trauma Infarto Agudo al Miocardio Falla Cardíaca Choque Embolia pulmonar Injuria renal aguda Neumonía – Infección Urinaria	Accidente Cerebrovascular Isquémico/Hemorrágico Meningitis Encefalitis Convulsiones Estado Post Ictal Hemorragia Subdural y Epidural	Polifarmacia Abstinencia a Alcohol o Sedantes Anticolinérgicos Sedantes/Hipnóticos Opioides Anti histamínicos Diuréticos Antiparkinsonianos Anestésicos generales Anticolinérgicos	Estancia prolongada en el servicio de urgencias Deprivación de sueño Sonda vesical Dolor Cirugías o procedimientos Retención urinaria o constipación

TABLA 1. Desencadenantes asociados a delirium. *Adaptado de Murdoch I. Geriatric Emergencies 1st Edition. Chapter 18 Delirium*

Punto clave: los factores predisponentes y precipitantes pueden encontrarse en la historia clínica inicial o luego de una búsqueda organizada de estos factores en compañía de familiares, acompañantes o datos por encontrar durante la evolución clínica y paraclínica.

Evaluación del paciente

El diagnóstico de delirium no se basa en una prueba de laboratorio o de imágenes específica, sino que se soporta inicialmente en la revisión clínica y las pruebas antes mencionadas, como un complemento. La alteración en el estado mental (consciencia y cognición), se desarrolla rápidamente y con fluctuaciones durante el transcurso del día. Por esta razón es importante que el médico que se enfrenta al paciente con delirium, en el servicio de hospitalización o de urgencias, tenga presente los factores predisponentes y precipitantes previamente anotados para revalidar el enfoque inicial y dar un sentido lógico y estructurado a las intervenciones a seguir. La evaluación del estado mental se debe hacer en las dos esferas principales que lo conforman, a saber: estado de consciencia y cognición.

La consciencia se define como la habilidad para enfocar, mantener o cambiar la atención en una tarea específica. La pérdida de esta esfera se establece en forma muy lenta, precediendo los signos claros de delirium por 1 a 2 días antes de su instauración. Los familiares o acompañantes pueden dar pistas, como por ejemplo: “está raro” o “no se despierta con facilidad”. Son datos que no deben ser subvalorados por el examinador puesto que pueden dar al traste con el enfoque. Además de los cambios comportamentales, la atención se afecta y se presenta en un discurso desorganizado y en ocasiones tangencial, con respuestas inapropiadas e incoherentes, letárgico o incluso en estupor (delirium hipo activo) y, en otros casos, agitado e hiper vigilante.

La otra esfera del estado mental por evaluar es la cognición, que se define como la capacidad de percibir el medio ambiente por medio de los órganos de los sentidos y analizar la in-

formación obtenida a través de estos, para sustentar la toma de decisiones. Dentro de la cognición se evalúa la memoria, la orientación y el lenguaje.

Por tanto, en el delirium los pacientes experimentan pérdida de la memoria, desorientación temporo-espacial y dificultades en la articulación del lenguaje, que se torna incoherente, lo que hace difícil establecer una adecuada relación con sus congéneres. La percepción se altera, lo cual lleva a que el paciente presente irritabilidad ante el ruido, los cambios de luces o episodios de ansiedad y agitación. Todas estas manifestaciones tienen fluctuaciones en el tiempo, con variaciones durante horas e incluso días, lo que lleva en ocasiones a confusión debido a que el paciente puede estar en un momento despierto y con lenguaje parcialmente coherente para luego empeorar con manifestaciones de agitación, somnolencia o lenguaje incoherente.

A pesar de lo anteriormente anotado, se han desarrollado diferentes escalas de predicción clínica para mejorar la identificación rápida y aproximada por parte de personal no especializado en psiquiatría. De estas, la más validada es la denominada “*Confusion Assesment Method*” (CAM). Es una escala sencilla que evalúa la temporalidad y las esferas del estado mental con el fin de definir en forma rápida si el cuadro que se está observando corresponde o no a delirium. La escala evalúa la instauración temporal, la atención, el pensamiento y el nivel de consciencia, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 89%. Aunque la escala se aplica en forma rápida, es importante anotar que es una herramienta de tamización, por lo tanto se requieren otras pruebas que contemplan mayor tiempo para su evaluación, como el mini examen del estado mental (MINIMENTAL). En la (**figura 2**), puede encontrarse la escala de evaluación CAM con su respectiva interpretación.

Punto Clave: La combinación de un interrogatorio detallado, con una buena evaluación de las esferas del estado mental y la aplicación de escalas de evaluación clínica, aumentan la precisión diagnóstica.

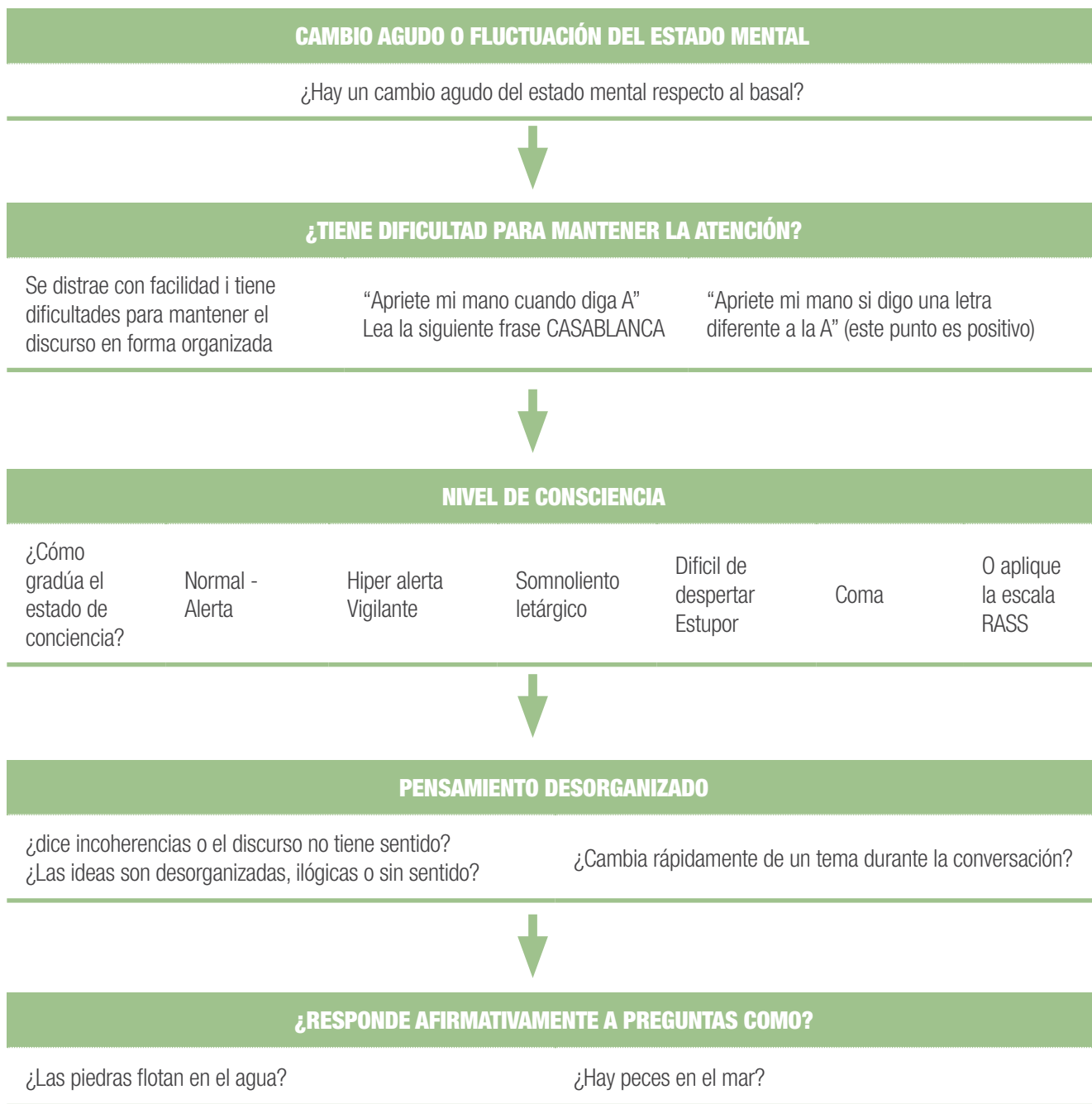


FIGURA 2. Adaptado de Wiber Scott, Emerg Med Clin N Am 34 (2016) 649–665

En la **(figura 2)**, si la primera pregunta es afirmativa, se pasa a la siguiente, y si en esta se cometen 2 errores en las respuestas, se considera que la fase inicial de la prueba es positiva, por lo que el paciente está en delirium. Si este es el caso, se debe continuar el siguiente ítem que corresponde a la evaluación del estado de consciencia, detectable por la apariencia del paciente o por medio de la escala RASS. Si el estado de consciencia es normal o el RASS es igual a 0, se evaluarán las preguntas que hacen alusión al pensamiento desorganizado, si tiene más de un error, se considera en delirium y lo contrario si es menor a 1. Si el RASS es menor o ma-

yor de 1 se considera que esta en delirium y no se procederá a las preguntas sobre pensamiento desorganizado.

Examen físico

Se debe enfocar en la búsqueda de pistas para llegar a la etiología del delirium y va de la mano con la evaluación del estado mental. La toma de los signos vitales aporta información valiosa debido a que sus alteraciones pueden sugerir la enfermedad de base, como se aprecia en la **(figura 3)**:

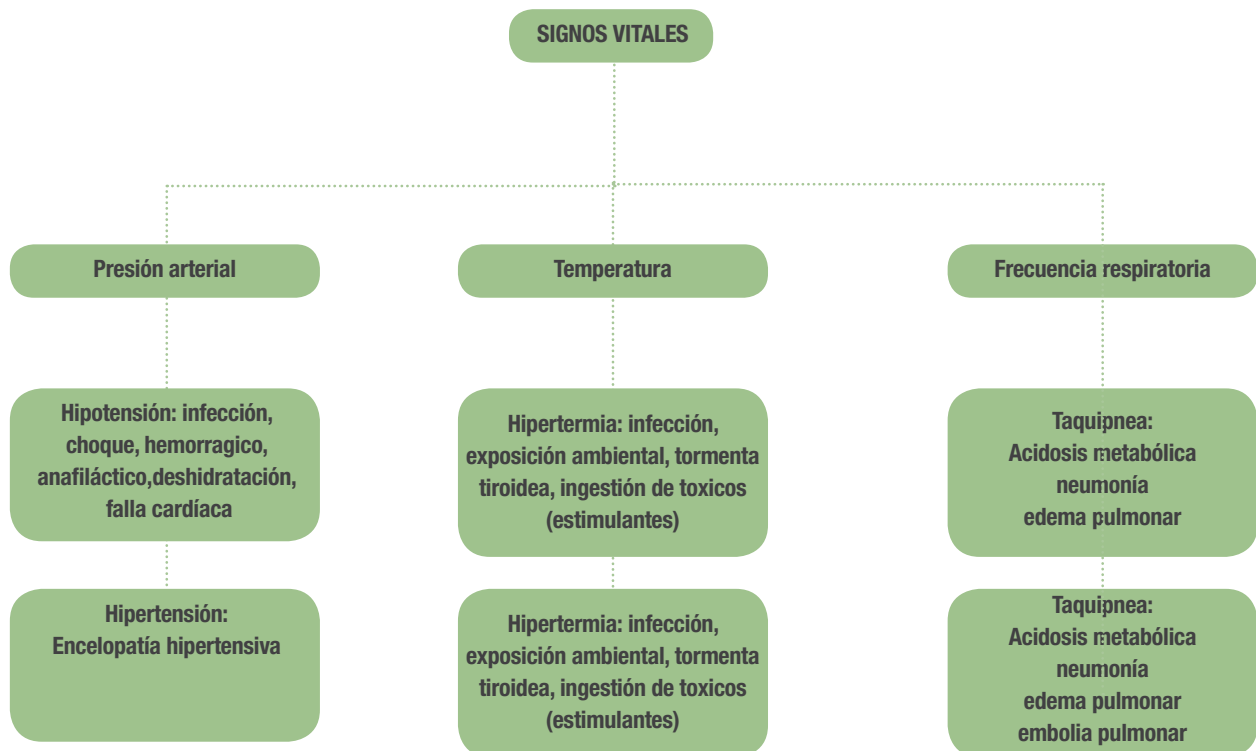


FIGURA 3. Adaptado de Murdoch I. Geriatric Emergencies 1st Edition. Chapter 18 Delirium

Luego de recoger información desde la toma de signos vitales, se continuará con el examen físico específico (*ver figura 4*).

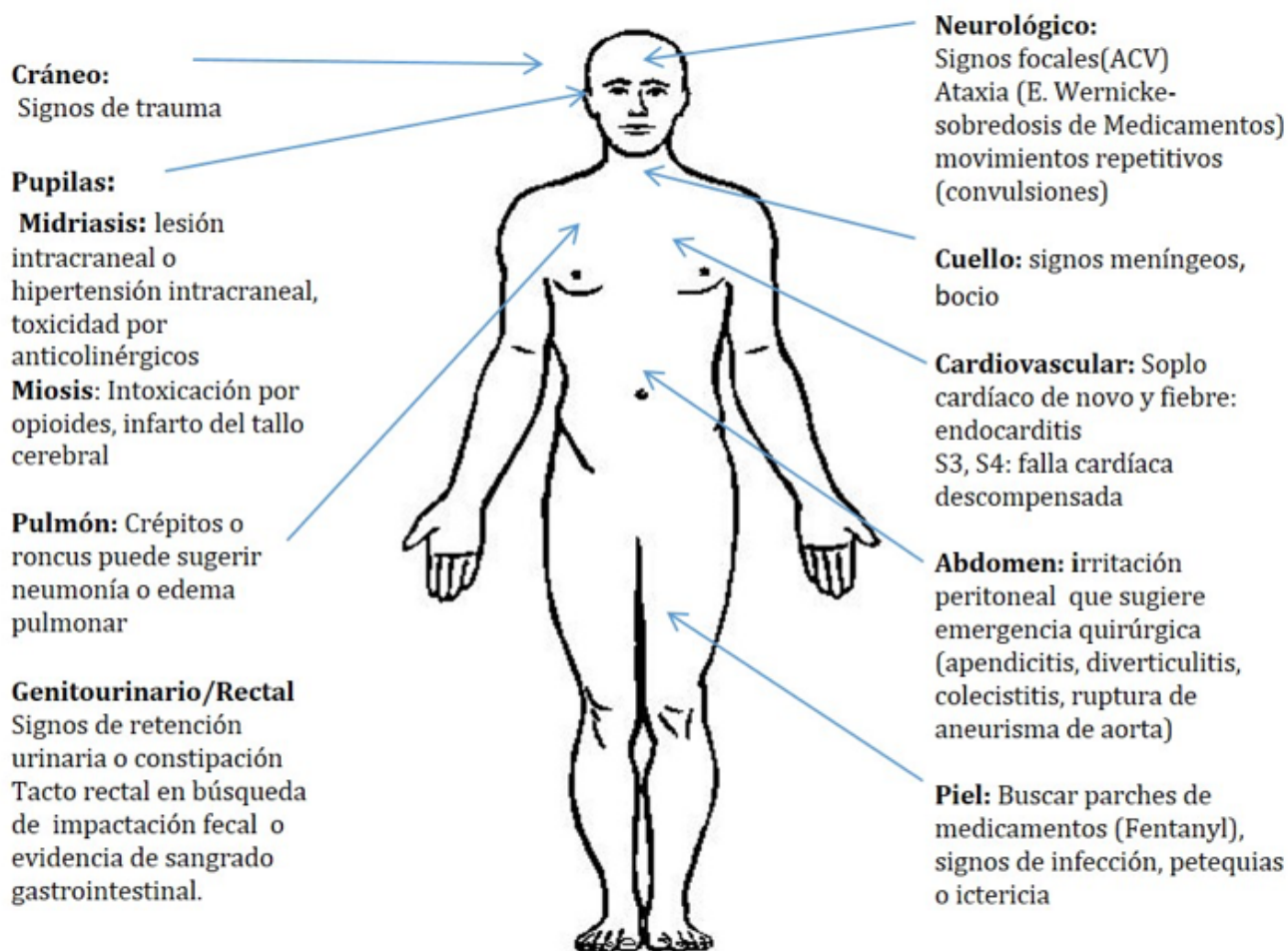


FIGURA 4. Modificado de Setters B. Prim Care Clin Office Pract 44 (2017) 541–559

A partir de la información brindada por los signos vitales y los hallazgos del examen físico, se iniciará el proceso de solicitud de ayudas, tanto de imágenes como de laboratorio para descartar o confirmar las sospechas diagnósticas planteadas al inicio de la evaluación. Especial mención merece la evaluación neurológica, la cual se puede ver afectada por

la alteración en la atención y en el nivel de conciencia. Sin embargo, estas dos características deben evaluarse en forma concienzuda para determinar el grado de inatención, el estado de conciencia, alteración en los campos visuales, movimientos oculares anormales o focalización en los pares craneales, además de la periferia.

En algunos casos los hallazgos del interrogatorio y examen físico, no brindarán información completa respecto al desencadenante, por lo que se solicitarán algunos paraclínicos como tamizaje de otras condiciones graves, como infarto agudo al miocardio, sepsis, meningitis o trastornos electrolíticos. Habrá otros paraclínicos que se utilizarán para estratificar el grado de compromiso por la enfermedad de base (gases arteriales, lactato, función renal) o en la búsqueda de diagnósticos diferenciales que puedan simular el estado mental alterado, como niveles de medicamentos o tóxicos.

Especial mención merece la realización de neuro – imágenes en forma rutinaria, en pacientes con delirium. Este tipo de estudios se deben realizar en aquellos pacientes en los que se

observa focalización neurológica, historia de trauma encefalocraneano, caídas, uso de anticoagulantes, evidencia de hipertensión endocraneana o en casos de delirium prolongado (> 5días) sin un precipitante claro.

Igualmente, la punción lumbar se reserva a aquellos casos en los que el cuadro inicial estuvo asociado a cefalea y fiebre, y en el examen físico se encuentran signos meníngeos, lo que sugiere neuro-infección. Sin embargo, esta información debe ser tomada y analizada con cautela para evitar intervenciones innecesarias que puedan empeorar el delirium o la condición de base. En la **(tabla 4)**, se sugieren los paraclínicos a realizar en el contexto de los posibles sistemas comprometidos y desencadenantes del delirium.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	METABÓLICO	MEDICAMENTOS	CARDIOVASCULAR	INFECCIOSO
Tomografía de Cráneo Punción lumbar Electroencefalograma	Gases Arteriales Glucemia al azar por micro método o central Función hepática Función renal Electrolitos Citoquímico de orina Niveles de ácido fólico y vitamina B12, Elisa para HIV y VDRL	Detección de sustancias de abuso, tóxicos ingeridos	Electrocardiograma Troponina I (En el contexto adecuado) Péptido natriurético cerebral	Hemocultivos Urocultivo PCR Hemograma Gram de orina Radiografía de tórax

TABLA 3. Ayudas Diagnósticas. Adaptado de Murdoch I. *Geriatric Emergencies 1st Edition. Chapter 18 Delirium*

Punto clave: el examen físico minucioso, tanto neurológico como de otros sistemas favorece el diagnóstico etiológico y con los laboratorios e imágenes la gravedad de la enfermedad desencadenante.

Diagnóstico Diferencial

Se deben evaluar las etiologías que, en forma independiente, produzcan cambios en la conciencia y la cognición, para evitar errores en el manejo o impedir que el trastorno implicado pro-

grese y empeore el estado del paciente. La primera de ellas corresponde a la demencia, debido a los cambios en la cognición. Sin embargo, en el delirium la instauración es aguda, mientras que en la demencia es de lenta instauración, progresivo, sin fluctuaciones y ocurre en un largo período de tiempo e igualmente se mantiene la atención. Ejemplo de esto es la enfermedad de Alzheimer.

Una condición especial para anotar es la demencia por cuerpos de Lewy, es susceptible de confundirse con el delirium debido a que estos pacientes pueden presentar alucinaciones visuales o auditivas y además presentar fluctuación. La forma en la que se puede diferenciar es por el nivel de atención, el cual se encuentra conservado y la instauración temporal.

La segunda condición digna de atención, corresponde al estatus epiléptico no convulsivo, en el cual la pérdida de la consciencia y la ausencia de movimientos anormales de las extremidades hacen sospechar, junto con otros hallazgos como movimientos oculares nistagmoides, automatismos, afasia aguda o negligencia. Cuando se sospecha el estado epiléptico no convulsivo, es necesario realizar electroencefalograma para la detección y evaluación de la actividad convulsiva.

Por último, algunas enfermedades psiquiátricas como la depresión, pueden confundirse con delirium debido a las alteraciones en el sueño y la dificultad para mantener la atención o la concentración, o en algunos casos la agitación motora en casos de depresión psicótica. Sin embargo, la depresión está asociada con disforia y es menos fluctuante con respecto al delirium. En el extremo opuesto está la manía, que puede confundirse con delirium hiperactivo debido a la agitación, ideas delirantes y comportamiento psicótico. Sin embargo, la manía se acompaña usualmente de episodios previos de depresión o manía. La esquizofrenia tiene igualmente ideas delirantes, pero estas son bien estructuradas y el curso de instauración no es agudo y no es fluctuante.

Principios de manejo

Las claves para el manejo del paciente que cursa con delirium, no están basadas solamente en intervenciones farmacológicas, sino también en otras medidas, de tipo ambiental y comportamental que se definen como no farmacológicas. Por tanto, los principios generales de manejo se resumen en estos pilares, algunos de ellos abordados durante la lectura del presente capítulo:

- Identificar y tratar las causas precipitantes (usualmente hay más de un precipitante)
- Optimizar las condiciones para una adecuada recuperación
- Prevenir y manejar las complicaciones
- Disminuir la ansiedad y el estrés
- Establecer comunicación continua con los familiares y cuidadores
- Prevenir la aparición en pacientes de alto riesgo

Punto Clave: es importante evaluar si el paciente tiene enfermedades psiquiátricas o neurológicas de base o adquiridas que puedan simular la alteración en el estado mental e intervenirlas.

Medidas no farmacológicas *(ver tabla 4)*

Se basan en intervenciones de tipo ambiental y cognitivo para mejorar la orientación y la cognición, además de evitar la aparición de nuevos episodios de delirium sobre todo en pacientes hospitalizados. Múltiples medidas como estimulación cognitiva, reorientación, movilización temprana, ayudas visuales/auditivas, estrategias para favorecer el sueño y la hidratación, reducen la incidencia de delirium. Otras medidas como permitir

mejor contacto con la luz solar y disminuir el uso de luz artificial durante la noche, disminuir el ruido, dejar fotografías de familiares o calendarios, mejoran la orientación y disminuyen la duración del delirium. A los acompañantes se les debe pedir que sean activos en el cuidado, proveyendo reorientación temporal y espacial, además del motivo de la hospitalización. En lo posible se debe evitar el uso de dispositivos de monitoreo continuo si no es estrictamente necesario debido a que el ruido y los estímulos, como la toma de presión arterial, confunden y pueden empeorar el estado de delirium.

El uso de dispositivos como sondas vesicales, inmovilizadores o líneas venosas continuas, debe ser evaluado en el día a día, debido a que su uso se asocia tanto a la presentación de delirium o a la prolongación del mismo. En el caso del uso de líneas endovenosas se puede optar por el uso de pequeños bolos en vez de administración continua o dejar límite temporal a su uso (Ej: "líquidos endovenosos por 12 horas, 24 horas y reevaluar") y en otros casos dejar catéteres salinizados temporales. Las sondas vesicales, en lo posible, deben reservarse a aquellos pacientes en los que se requiere una medición del gasto urinario estricto, como es el caso de la monitorización de la reanimación y en aquellos en los que haya retención urinaria aguda, lo cual desencadena agitación psicomotora que a su vez precipita el empeoramiento del delirium. Además, el uso de estos dispositivos aumenta el riesgo de infección urinaria o de autolesiones al retirarse

el dispositivo, complicaciones que aumentan la estancia hospitalaria y aún la mortalidad. Por tanto, se debe restringir su uso a las condiciones previamente anotadas o para la toma de muestras de orina destinadas a laboratorios. Como medidas alternas puede recurrirse al uso de pañales o favorecer el uso de cateterismo intermitente. Igualmente, el uso de laxantes en aquellos pacientes que se presentan con constipación y en lo posible dejarlos en forma profiláctica en aquellos que tienen uso de opioides para manejo del dolor.

Se debe evitar el uso irrestricto y liberal de medidas de contención psicomotora como los inmovilizadores, debido a que llevan a más riesgo de autolesiones y a prolongación del cuadro. Estas medidas impiden la independencia y la movilización temprana; es preferible, por ejemplo, sentar al paciente en silla o estimular su deambulación de forma asistida. De esta forma, se disminuyen las atelectasias pulmonares y las úlceras por presión.

En caso de requerirse el uso de inmovilizadores, se debe evaluar continuamente si se pueden retirar lo más pronto posible. Todas las medidas anteriormente citadas deben ir de la mano con intervención psicológica y con acompañamiento de los familiares o cuidadores primarios, con el fin de lograr una mejor recuperación y comprensión del problema por parte del paciente. Según las creencias y cosmología del paciente y su familia, igualmente se le pueden brindar herramientas de apoyo espiritual que ayudan en la recuperación.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEGÚN EL TIPO DE INTERVENCIÓN

Prevenir o manejar complicaciones	Incontinencia urinaria	Diuresis por horario
	Úlceras por presión	Movilización asistida, monitorizar zonas de presión, cambios de posición
	Trastornos del Sueño	Evitar sedantes, minimizar la frecuencia de toma de signos vitales. Programa de higiene del sueño

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEGÚN EL TIPO DE INTERVENCIÓN

Prevenir o manejar complicaciones	Inmovilidad y caídas	Terapia física, retirar inmovilizadores y movilización asistida
	Trastornos de la Alimentación	Alimentación asistida, evitar la aspiración , evaluación por nutrición clínica
	Manejo del Dolor	Utilizar escalas para evaluar el dolor y realizar intervenciones para control del mismo, sobre todo en aquellos pacientes con dificultades en la comunicación
Rehabilitación y reintegro a la sociedad	Ambiente hospitalario Reacondicionamiento cognitivo	Reducción del ruido y del desorden en los servicios de hospitalización. Brindar espacios bien iluminados. Traer elementos del hogar por parte de la familia para mejorar la orientación (fotografías, audios, videos). Estrategia TADA (Tolerar, Anticipar, No Agitar) Reorientación en tiempo, espacio y lugar por parte del personal médico y de enfermería por lo menos 3 veces al día
	Educación, soporte, y participación por los familiares	Grupos educativos sobre delirium, donde se hable de su curso, causas y reversibilidad del cuadro. Además empoderarlos en el manejo del paciente en casa y como se puede interactuar
	Programación del Alta y Educación	Enseñar a la familia como evaluar el estado mental

TABLA 4. Adaptado de Marcantonio E. Delirium N Engl J Med 2017; 377:1456-66.

Medidas farmacológicas

El tratamiento farmacológico es un adyuvante en el manejo de aquellos casos en que las medidas no farmacológicas hayan fallado, debido a que como se ha anotado antes, la respuesta clínica dependerá de la resolución del trastorno de base y de los efectos adversos de los medicamentos. La intervención busca controlar el estado de excitación que pueda generar autoagresión

o hetero-agresión por la ideación delirante. El uso de estos medicamentos no disminuye la incidencia de delirium, pero si disminuye los tiempos de estancia y resolución del mismo.

Es de anotar que, los medicamentos no se deben utilizar como medida profiláctica para prevención de la aparición de delirium, debido a que aumentan efectos adversos con pocos efectos resultados en prevención. Se deben iniciar en bajas dosis, debido

a la susceptibilidad de los pacientes ancianos a los efectos adversos de estos medicamentos y monitorizar la respuesta para definir ajustes en la dosis. Los antagonistas de la dopamina (antipsicóticos) son los medicamentos de elección para los pacientes con delirium hiperactivo y mixto, debido a que controlan síntomas de psicosis y la agitación psicomotora.

El haloperidol es el medicamento para tratamiento de estos síntomas, debido a la poca somnolencia que produce, sin embargo, tiene como efecto adverso principal el extrapiramidalismo y la prolongación del QT. Pero estos efectos no le restan utilidad a su uso por lo que se recomienda, teniendo en cuenta las precauciones a tomar con respecto a los efectos adversos.

Otros grupo de medicamentos son los antipsicóticos atípicos, con los que se tiene un menor riesgo de producir extrapiramidalismo, pero incrementan el riesgo de presentar hipotensión o somnolencia por lo que su uso debe ser cuidadoso. Entre estos medicamentos contamos con olanzapina, risperidona y quetiapina, Esta última con un buen perfil de seguridad pero con riesgo de producir somnolencia importante, por lo que se debe evitar su uso en aquellos pacientes que tienen delirium

hipo activo. En este grupo, se deben utilizar medicamentos sin efecto sedante para no empeorar su condición, por lo que se prefiere en lo posible el uso de haloperidol y en aquellos casos en los que no esté recomendado, solicitar evaluación por el especialista en psiquiatría.

Como regla general antes y después de iniciar antipsicóticos, es importante revisar la lista de medicamentos que recibe el paciente, para evaluar si existen interacciones y realizar un electrocardiograma de doce derivaciones para medir el QT, por el riesgo de taquicardia de puntas torcidas. Además, se debe revisar que estos medicamentos no tengan metabolismo común con la CYP3A4. Igualmente, es importante realizar medición de iones, sobretodo potasio y magnesio séricos debido a las posibles arritmias a las que se puede asociar si hay alteraciones en estos.

Se recomienda suspender el uso de antipsicóticos si el QT aumenta > 25% con respecto al valor basal o está en valores de 500 ms. Las dosis, efectos adversos, vía de administración y grado de sedación de estos medicamentos se resumen en la **(tabla 6)**.

AGENTE	FAMILIA FARMACOLÓGICA	DOSIS	ADMINISTRACIÓN	SEDACIÓN	RIESGO DE EXTRAPIRAMIDALISMO (EP)
Haloperidol	Anti Psicótico Típico	Inicial: 0.25 – 0-5 mg. Máximo 3 mg	Oral, IV, IM	Baja	Alto
Risperidona	Anti psicótico Atípico	Inicial: 0.25 – 0-5 mg. Máximo 3 mg	Oral o IM	Baja	Alto
Olanzapina	Anti psicótico Atípico	Inicial: 2, 5 – 5 mg. Máximo 20 mg	Oral, Sublingual o IM	Moderado	Moderado

AGENTE	FAMILIA FARMACOLÓGICA	DOSIS	ADMINISTRACIÓN	SEDACIÓN	RIESGO DE EXTRAPIRAMIDALISMO (EP)
Quetiapina	Anti psicótico Atípico	Inicial: 12, 5 – 25 mg. Máximo 50 mg	Oral	Alto	Bajo

TABLA 5. Tratamiento farmacológico para tratar la agitación en Delirium. *Adaptado de Marcantonio E. Delirium N Engl J Med 2017;377:1456-66.*

Es importante anotar que en el manejo del paciente con delirium se requiere un equipo multidisciplinario que involucre: psiquiatría, neurología, psicología, medicina interna, fisiatría y nutrición, entre otros. Con este diálogo de saberes, se pretende corregir la causa, manejar síntomas y en últimas, resolver el episodio de delirium.

Punto Clave: el enfoque e intervenciones debe ser multidisciplinario para mejorar los desenlaces y rehabilitar para la reintegración a las actividades de la vida diaria.

Conclusiones

Delirium es una condición frecuente en los servicios de hospitalización con alta morbilidad y altos costos si no se interviene en forma temprana. Requiere una aproximación lógica, basada en una historia clínica completa asociada a ayudas diagnósticas con criterio según la presentación y un adecuado seguimiento de la evolución clínica. La noxa o noxas desencadenantes se deben buscar y tratar, para evitar perpetuar el delirium y la mortalidad. No deja de ser importante la concurrencia de otras especialidades para apoyo en el manejo y seguimiento al paciente, sobre todo, por psiquiatría para entre otros de la evaluación del estado mental y diferenciales y en el uso de antipsicóticos.

Referencias

- López C. Cap. 6 – Delirium. Fundamentos de Medicina 4ª Edición 2004.
- Higet S. Etat confusionnel aigu chez la personne âgée. Rev Med Brux 2014 ; 35 : 78-853.
- Oh et al. Delirium in Older Persons Advances in Diagnosis and Treatment JAMA September 26, 2017 Volume 318, Number 12.
- Scott et al. Altered Mental Status and Delirium. Emerg Med Clin N Am 34 (2016) 649–665
- Setters B. Delirium. Prim Care Clin Office Pract 44 (2017) 541–559
- Iona Murdoch. Chapter 18 Delirium. Geriatric emergencies 1st Ed. 2015 Fong et al. The interface between delirium and dementia in elderly adults. Lancet Neurology. Volumen 14, No 8, pag 823.

XVIII

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



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

- Maldonado, Acute Brain Failure. Crit Care Clin 33 (2017) 461–519
- Restrepo D. Et al. Delirium: incidencia y características clínicas y epidemiológicas en un hospital universitario.
- Friedmann Nauck. Crises in palliative care-a comprehensive approach. Lancet Oncol 2008; 9: 1086–91
- Nagaraj et al. Is delirium the medical emergency we know least about? Emergency Medicine Australasia (2016) 28, 456

Lupus Eritematoso Sistémico y fiebre: ¿actividad o infección?

Daniel Jaramillo Arroyave

Internista – Reumatólogo – Epidemiólogo

Docente Universidad de Antioquia

Hospital Universitario San Vicente Fundación

IPS Universitaria Clínica León XIII

En este escrito, se parte del concepto de un individuo con un diagnóstico ya establecido de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la presencia concomitante de fiebre, por lo tanto, no se abordará la aproximación al diagnóstico inicial de la enfermedad autoinmune en un paciente febril.

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica compleja, que resulta de la relación entre factores genéticos, hormonales y ambientales ^{(1) (4)}.

La fiebre como síntoma de esta enfermedad, puede encontrarse hasta en un 28,6% de pacientes dentro del cuadro clínico inicial y en un 56,7% como síntoma asociado a lo largo de la enfermedad ⁽⁴⁾ y los valores de temperatura en la mayoría de los casos no superan los 39°C⁽⁴⁾.

Igualmente, los pacientes con LES tienen una susceptibilidad incrementada a las infecciones, explicada por la disfunción inmunológica relacionada con la enfermedad y los efectos de la terapia inmunosupresora en el sistema inmune⁽³⁾, lo que implica que la consideración de un proceso infeccioso en un paciente con LES y fiebre siempre debe estar presente.

Es fundamental establecer la causa que subyace a la fiebre como síntoma en un paciente con LES toda vez que el manejo difiere drásticamente entre los infectados (terapia dirigida al

germen) y los lupicos activos (inmunosupresión), por lo que una decisión incorrecta puede llevar a graves consecuencias para el enfermo, entre ellas la muerte. Por lo tanto, el diagnóstico de fiebre secundaria a LES se determinará luego de una búsqueda exhaustiva e infructuosa de una causa infecciosa que la explique^{(1) (2)}.

En general, existen tres escenarios posibles en estos pacientes:

1. LES y fiebre por infección
2. LES y fiebre, por actividad de la enfermedad e infección
3. LES y fiebre por actividad

Siendo diversos los escenarios a enfrentar, ¿qué pasos debe seguir el clínico para tener una mayor probabilidad de acertar en el diagnóstico de la causa de la fiebre en el paciente con diagnóstico de base de LES?

A continuación, se intentará abordar el problema a partir de preguntas y respuestas que faciliten la orientación de este tipo de pacientes.

A parte de la fiebre aislada, **¿qué manifestaciones del LES se relacionan con fiebre y elevación de los reactantes de fase aguda?**

Las manifestaciones clínicas de LES que con mayor frecuencia se relacionan con la presencia de fiebre y elevación importante de reactantes de fase aguda son la artritis, serositis (pleural, pericárdica, abdominal), vasculitis y miocarditis. Lo anterior no significa que otras no se relacionen con fiebre, sin embargo, la frecuencia de esta asociación es menor en comparación con las mencionadas.

¿Qué consideraciones del estado basal del paciente debe tener presentes el clínico para orientarlo a considerar que la fiebre puede explicarse por infección?

Como se ha mencionado, los pacientes con LES tienen un riesgo incrementado de procesos infecciosos, lo cual se agrava en el contexto local, ya que adicionalmente a la enfermedad, los pacientes de origen latinoamericano tienen una susceptibilidad étnica y genética de infectarse más⁽⁵⁾. La duración de la enfermedad, el uso de inmunosupresores (glucocorticoides, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, terapia biológica, entre otros), el daño de órgano (enfermedad renal crónica, compromiso intersticial o vascular pulmonar), las comorbilidades y multimorbilidad, se relacionan directamente con un mayor riesgo a infecciones⁽⁵⁾.

La fiebre que se desarrolla en presencia del uso de glucocorticoides, especialmente dosis mayores de 10 mg/día, sugiere fuertemente una etiología infecciosa⁽²⁾.

¿Qué estudios de laboratorio se deben solicitar para evaluar la actividad de la enfermedad autoinmune y que resultados se esperan?

No existe un solo estudio que permita definir la actividad de la enfermedad, por lo que es necesario conjugar aspectos clínicos y de laboratorio para llegar a esta conclusión.

Como regla, debe existir un ejercicio de comparación entre los estudios previos del paciente y los que se soliciten en el esce-

nario actual, ya que en la mayoría de los casos lo que orienta a actividad son los cambios dinámicos de los resultados.

Las escalas o índices de actividad (ej: SLEDAI-SELENA) deben ser realizados por clínicos con experiencia en su medición y a la luz de un entendimiento pleno de las variaciones de los componentes del índice clinimétrico, ya que con frecuencia se realizan mediciones erróneas por una inadecuada interpretación de parámetros clínicos y de laboratorio que llevan a tomar conductas con alto potencial lesivo para los pacientes (pulsos de esteroides en infecciones), una puntuación clinimétrica no está por encima del raciocinio y juicio del clínico.

En pacientes con diagnóstico previo de LES no se indica repetir todos los anticuerpos, realizar nuevamente laboratorios innecesarios es una práctica clínica inadecuada. Los estudios para determinar actividad son^{(1) (5)}:

- **C3 y C4:** usualmente los niveles están bajos en presencia de actividad. Debe tenerse presente que un número importante de pacientes con LES cursan crónicamente con hipocomplementemia, por lo tanto, deberá evaluarse el comportamiento de los niveles de complemento en el tiempo, siendo significativas disminuciones mayores del 20% respecto a la medición previa.
- **Anti DNA ds:** los anticuerpos contra el DNA de doble cadena (antiDNAs) se han asociado con actividad de la enfermedad. Algunos pacientes pueden tener positividad crónicas bajas para este anticuerpo, por lo que deberá evaluarse su comportamiento en el tiempo, siendo significativo un incremento del doble en los títulos reportados (Ej. AntiDNA de base 1/10; nueva medición 1/20).
- **Hemograma:** se buscarán citopenias (leucopenia, anemia hemolítica autoinmune, anemia inflamatoria, trombocitopenia). Debe tenerse presente el estado hematológico basal del paciente.

- **Uroanálisis:** debe evaluarse la presencia de proteinuria y el sedimento urinario, con miras a determinar si existen datos orientadores de inflamación nefronal o no nefronal.
- **Azoados:** elevaciones de creatinina y BUN respecto a los valores previos.
- **PCR:** a diferencia de otras enfermedades reumatológicas, la actividad lupica escasamente eleva la PCR. Lo anterior es cierto, excepto para algunas manifestaciones clínicas ya mencionadas (artritis, serositis, vasculitis, entre otras).

¿Cómo se comportan los laboratorios que se utilizan para ayudar a evaluar la actividad del LES en presencia de una inyección?

Los pacientes con LES se infectan especialmente en vía respiratoria, vía urinaria y piel. Estos procesos, generan cambios inflamatorios que se ven reflejados en los laboratorios de actividad⁽¹⁾⁽⁵⁾.

- **C3 y C4:** en pacientes con complemento crónicamente bajo, puede normalizarse. En pacientes que tienen el complemento normal, se eleva.
- **Anti DNA ds:** son negativos cuando los síntomas se explican por infección y no por actividad.
- **Hemograma:** aparece leucocitosis, neutrofilia y Trombocitosis.
- **Uroanálisis:** sedimento compatible con proceso infeccioso.
- **PCR:** elevaciones importantes, usualmente >6 mg/dl.
- **Procalcitonina:** elevaciones por encima de 0,38 ng/ml son sugestivas de infección en pacientes con LES, también se ha utilizado el punto de corte de 0,5 ng/ml. Es especialmente útil en sospecha de infecciones por piógenos a nivel pulmonar.

¿Qué estudios debo solicitar en paciente con LES y sospecha de infección? ¿Existen microorganismos de especial consideración?

Los estudios se orientarán de acuerdo a la sintomatología, sin embargo, debe tenerse presente que en presencia de uso crónico de esteroides y otros inmunosupresores la expresión clínica de las infecciones puede variar.

A los pacientes se les debe hacer imágenes de tórax, cultivos (hemos y uro), PCR, serologías virales (VHB, VHC, VIH, EBV, CMV) y de acuerdo a su perfil de riesgo considerar otras serologías (VDRL, toxoplasma).

La mayoría de las infecciones en pacientes con LES son bacterianas (piógenos) pero existen dos microorganismos que requieren especial consideración: Citomegalovirus y *Micobacterium tuberculosis*. El estado de inmunosupresión crónica pone en riesgo a los pacientes de presentar infecciones por oportunistas y estos dos gérmenes se han involucrado con mucha frecuencia en estos pacientes.

Ante la sospecha de infección en un paciente con LES, ¿qué se debe hacer respecto al tratamiento inmunosupresor que viene utilizando?

Siempre que se sospeche infección, se deberán suspender los inmunosupresores excepto el esteroide. La continuidad de medicamentos como azatioprina, micofenolato, metotrexate o biológicos incrementa la probabilidad de agravar el proceso infeccioso.

Respecto a los glucocorticoides, no debe ser suspendido en pacientes con uso crónico dada la supresión adrenal con la cual cursan. En caso de infección se debe optimizar la dosis de esteroide utilizando la llamada “dosis de estrés” que es usualmente el doble de la dosis que usa crónicamente en pacientes en tratamiento con hasta 7,5 mg/día de prednisolona o su equivalente, lo usual es dejarlos con 15 mg/día mientras supera el proceso infeccioso.

Por el contrario, en pacientes que vienen recibiendo dosis altas de esteroide, por encima de los 25 mg/día, deberá reducirse idealmente a la mitad del consumo (en ocasiones hasta en un 60% de la dosis diaria recibida) hasta la resolución del proceso infeccioso. En pacientes cuyo estado de salud limite el uso de la vía oral, puede dejarse la dosis de esteroide definida en su equivalente de hidrocortisona IV con intervalo de cada 12 h. Para la conversión de la dosis de prednisolona a hidrocortisona basta con multiplicar por 4 (Ej. El paciente requiere una dosis de 20 mg/día de prednisolona, su equivalente en hidrocortisona será $20 \times 4 = 80$ mg /día de hidrocortisona, se formularán 40 mg/IV cada 12 h).

En pacientes con infección y función renal conservada (TFG >30 ml/día) no es necesaria la suspensión del antimalárico.

Si la sospecha es de actividad e infección, ¿qué se debe hacer?

El escenario de la concomitancia de actividad e infección es bastante frecuente, ya que debe recordarse que los procesos infecciosos son disparadores de actividad lupica.

En casos en donde el proceso infeccioso y la actividad lupica no son graves y no comprometen la vida del paciente, pueden seguirse las recomendaciones planteadas en el punto anterior (vide supra).

Por el contrario, cuando además de la infección el paciente cursa con manifestaciones graves de su enfermedad autoinmune se deberán utilizar intervenciones de inmunomodulación mientras se logrará tener control del proceso séptico; usualmente en estos escenarios resulta de gran utilidad el uso de las inmunoglobulinas humanas venosas (IVg) a dosis de 1-2 gr/kg/ dosis total para el control de las manifestaciones del LES hasta que pueda recibir inmunosupresión plena con glucocorticoides y citotóxicos. En estos casos complejos siempre se recomienda la intervención del reumatólogo desde que se tenga la disponibilidad de la especialidad.

Si la sospecha es de actividad e infección, ¿qué se debe hacer?

El escenario de la concomitancia de actividad e infección es bastante frecuente, ya que debe recordarse que los procesos infecciosos son disparadores de actividad lupica.

En casos en donde el proceso infeccioso y la actividad lupica no son graves y no comprometen la vida del paciente, pueden seguirse las recomendaciones planteadas en el punto anterior (vide supra).

Por el contrario, cuando además de la infección el paciente cursa con manifestaciones graves de su enfermedad autoinmune se deberán utilizar intervenciones de inmunomodulación mientras se logrará tener control del proceso séptico; usualmente en estos escenarios resulta de gran utilidad el uso de las inmunoglobulinas humanas venosas (IVg) a dosis de 1-2 gr/kg/ dosis total para el control de las manifestaciones del LES hasta que pueda recibir inmunosupresión plena con glucocorticoides y citotóxicos. En estos casos complejos siempre se recomienda la intervención del reumatólogo desde que se tenga la disponibilidad de la especialidad.

De manera práctica, ¿en qué pacientes se debe considerar entonces que la fiebre es por infección?

En general, existen características que permiten orientar (pero no asegurar) la etiología del episodio febril hacia una causa infecciosa, como son (1,2):

- Temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$
- Escalofríos
- Uso de dosis altas de esteroides
- LES de larga evolución
- Hospitalización reciente por actividad lupica
- Síntomas diferentes a las manifestaciones lupicas basales del paciente
- Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda

- Niveles de complemento normales o elevados
- AntiDNA negativo
- PCR > 6 mg/dL – Procalcitonina > 0,38 ng/ml

Conclusión

La fiebre es un síntoma que puede ser explicado por infección o por actividad lupica, sin embargo, dado el potencial

riesgo de complicaciones infecciosas de los pacientes con LES (inmunosupresión por medicamentos, por la enfermedad, variaciones étnicas, genética, vivir en un país tropical), debe asumirse en primera instancia que en los episodios de alza térmica hay una infección subyacente hasta demostrarse lo contrario, esto con la finalidad de no realizar intervenciones inmunosupresoras no necesarias y con alto potencial de complicación para los pacientes.

Referencias

- (1) Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1979;67:935-40.
- (2) Rovin BH, Tang Y, Sun J, Nagaraja HN, Hackshaw KV, Gray L, et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. *Kidney Int.* 2005 ;68(2):747-59.
- (3) Fang H, Lan L, Qu Y, Zhang Q, Lv J. Differences between central nervous system infection and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res.* 2018;46(1):485-491
- (4) Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel MH, Soriano E, Gentiletti S, Villa A, et al. The GLADEL multinational latin american prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2004;83:1-17.
- (5) Ospina F, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Cañas CA, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56 (Suppl1):i46-i54.

Control metabólico del paciente hospitalizado

Keilys Mabel Pérez Martínez

Médico Internista

Docente, Departamento de Medicina Interna,

Universidad de Antioquia

Hospital Universitario San Vicente Fundación

Unas de las preguntas que debemos afrontar antes de adentrarnos en el tema es definir que es “control metabólico”. Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española: la palabra “control” se define como “comprobación, inspección, fiscalización, intervención”; “metabolismo”, por su parte, es “el conjunto de reacciones químicas que efectúan las células de los seres vivos con el fin de sintetizar o degradar sustancias”⁽¹⁾.

Por tanto, hablar de “control metabólico”, si tenemos en cuenta todas las reacciones químicas que están ocurriendo en el paciente, es un propósito ambicioso y francamente imposible de abordar solo en éste capítulo. Es por eso que en términos prácticos nos referiremos en este texto a “control glucémico” en el paciente adulto que se encuentra hospitalizado, intentando entender cuáles son las particularidades de la hiperglucemia e la hipoglucemia, las implicaciones en el proceso de salud y enfermedad de estas condiciones y un enfoque general de manejo, en base a las últimas recomendaciones publicadas por la Asociación Americana de Diabetes⁽⁴⁾.

Las personas con diabetes mellitus tienen más del doble de probabilidad de ser ingresadas a un hospital que aquellas sin éste diagnóstico; cerca del 25-30% de los pacientes hos-

pitalizados tienen un diagnóstico conocido de diabetes y un 5-10% adicional se les hace el diagnóstico por primera vez durante la hospitalización. En el hospital, ambos, hipoglucemia e hiperglucemia están asociados con desenlaces adversos incluyendo: muerte, riesgo de infecciones, complicaciones peri operatorias y prolongación de la estancia hospitalaria^{(2) (3)}.

El primer paso debe ir encaminado hacia la prevención de la hipoglucemia e hiperglucemia con miras a disminuir el número de desenlaces adversos y facilitar el manejo del paciente posterior a su egreso del hospital. También es claro que cada institución debe contar con guías o protocolos de manejo que permitan unificar las conductas en relación al manejo de este tipo de pacientes y contar con un grupo de apoyo que brinde el soporte educativo y los modalidades terapéuticas que pueda requerir el paciente de forma ambulatoria.

El segundo paso consistirá en establecer si hay o no antecedentes de diabetes mellitus: ¿qué tipo diabetes tiene el paciente? ;¿cómo ha sido su tratamiento ambulatorio? (medicamentos utilizados y adherencia a los mismos); ¿cómo es el control glucémico previo al ingreso?. La sociedad americana de diabetes en su más reciente edición, considera hiperglucemia en el paciente hospitalizado a todo valor de glucemia

wpor encima de 140mg/dl (7.8mmol/L) y recomienda la realización de hemoglobina glicada (HbA1C) en todo paciente que cumpla con este criterio o que tenga antecedente de diabetes mellitus, si esta no ha sido realizada en los tres meses previos a la internación (4). Además, se debe considerar el auto monitoreo del paciente en casa (en el caso de tener antecedentes de diabetes) para realizar intervenciones educativas en el ámbito hospitalario y ambulatorio.

Si el paciente estando hospitalizado presenta un valor de glucosa mayor de 140 mg/dL (7.8 mmol/L), deberán considerarse alteraciones en la dieta o cambios en la medicación que puedan ser responsables de estos valores (6). Al momento de la admisión, unos valores de HbA1C mayor o iguales a 6.5% (48mmol/mol) sugiere el diagnóstico de diabetes, previo a la hospitalización(2) (4).

Por otra parte, si el paciente hospitalizado presenta valores de glucemia iguales o menores de 70mg/dL (3.9mmol/L), se considera que tiene hipoglucemia. Otra definición es la hipoglucemia clínicamente significativa, que ocurre con niveles de glucosa menores de 54mg/dL (3.0mmol/L); finalmente, hipoglucemia grave cuando el paciente presenta deterioro cognitivo grave independientemente de los niveles de glucosa en sangre (siempre y cuando sean menores de 70 mg/dL)(6).

Una de las principales preguntas a resolver en el manejo del paciente diabético hospitalizado es: ¿cuáles son las metas de glucemia? Tradicionalmente, nos hemos preguntado qué es mejor, si un control estricto de los niveles de glucemia en el paciente hospitalizado versus un control moderado y un poco más liberal, entendiendo que dentro de la misma hospitalización pueden existir múltiples escenarios clínicos, desde el sitio de hospitalización (salas generales o salas de cuidados especiales o intensivos) y las mismas comorbilidades del paciente, lo que puede determinar diferentes desenlaces.

Un meta análisis de 26 estudios, incluyendo el estudio Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), mostró un incremento

en la tasa de hipoglucemia grave (definida para este estudio como niveles de glucosa menores de 40mg/dl) y de la mortalidad en los pacientes sometidos a un control estricto o estrecho de los niveles de glucemia versus aquellos pacientes con un control moderado(7).

Estudios recientes en pacientes quirúrgicos han reportado que objetivos de glucemia moderados en el peri operatorio (menos de 180mg/dL) están asociados con una baja tasa de mortalidad y accidente cerebrovascular en comparación con metas más liberales (más de 200mg/dL); sin embargo, no se ha encontrado un beneficio adicional en la reducción de los niveles de glucemia por debajo de 140mg/dL.

La asociación americana de diabetes (ADA), en su edición 2018, recomienda que se debe iniciar insulina en un paciente hospitalizado con niveles de glucemia persistentemente elevada, considerándose esta como valores mayores o igual a 180mg/dL independientemente del estado clínico del paciente (crítico o no crítico) y mantener unos niveles de glucosa como meta, entre 140-180mg/dL(2) (4). Se podrían considerar objetivos más estrictos, niveles de glucosa entre 110-140mg/dL, en pacientes seleccionados con bajo riesgo de hipoglucemia (grado de evidencia C).

Niveles más altos de glucemia son aceptables en pacientes en manejo paliativo con múltiples y graves comorbilidades y en pacientes en los cuales el monitoreo de los niveles de glucosa no sea posible por alguna razón no intervenible. Para las modificaciones de las dosis de insulina se debe tener en cuenta el monitoreo glucemia del paciente, la tendencia, las comorbilidades, las intervenciones nutricionales, si el paciente va a ser sometido a ayuno y los medicamentos que puedan influir en los niveles de glucosa.

Monitoreo de glucosa

Una vez ya establecimos cuales son las metas, el siguiente paso es definir como se realizará el monitoreo del paciente

con hiperglucemia, hospitalizado. En el paciente quien tiene permitida la vía oral se recomienda la realización del monitoreo de glucosa antes de las comidas. En el paciente que no tiene vía oral, el monitoreo se debe realizar cada 4-6 horas⁽²⁾. Monitoreos más frecuentes (cada 30 minutos a cada 2 horas) se recomiendan en pacientes que reciben insulina intravenosa.

Hay que tener en cuenta las variaciones que se pueden presentar entre las diferentes formas de medición de la glucosa en el paciente hospitalizado. Hay diferencias significativas entre la glucosa capilar, la venosa y la arterial en pacientes con anemia o con hipoperfusión por lo que cualquier resultado debe ser correlacionado clínicamente. Los monitoreos continuos de glucosa, poco disponibles aun en nuestro medio, no mejoran el control glucemia pero si permite detectar un gran número de eventos de hipoglucemia. Una revisión reciente ha recomendado evitar el uso en adultos del monitoreo continuo de glucosa en un entorno hospitalario hasta que no hayan más datos de seguridad y eficacia disponibles⁽⁸⁾.

Manejo farmacológico

La mayoría de las veces, en el paciente hospitalizado se prefiere el manejo de la hiperglucemia se prefiere el uso de la insulina sobre los anti diabéticos orales. Sin embargo, no es prohibitivo el uso de los anti diabéticos orales en este escenario clínico, en ciertas circunstancias, es apropiado continuar los regímenes ambulatorios, incluyéndolos^{(2) (9)}. El uso de las plumas de insulina en el hábito hospitalario deben estar en el marco del manejo de dispositivos y seguridad del paciente, el uso de estas es seguro y pueden estar asociadas a una mejor satisfacción del grupo de enfermería en comparación al uso de viales y jeringas de insulina^{(10) (12)}.

En el caso que los medicamentos orales del paciente con antecedente de diabetes no sean utilizados durante la hospitalización, se debe tener en cuenta el restablecimiento de los mismos, en caso de ser pertinentes, antes o al momento del egreso y recordar la importancia de la educación del paciente

en relación a las modificaciones de la formulación de su medicación ambulatoria.

En el paciente crítico se recomienda el uso de insulina regular en infusión continua, esta se debe edificar según protocolos establecidos previamente de acuerdo a los niveles de glucosa⁽²⁾.

En el paciente por fuera de la Unidad de Cuidado Crítico se recomienda un esquema fijo de insulina.

Los diferentes regímenes usando análogos de insulina e insulina humana llevan resultados similares en el control glucémico del paciente hospitalizado⁽¹³⁾. Se recomienda el uso de insulina de acción rápida o corta antes de las comidas o cada 4-6 horas si el paciente está recibiendo nutrición enteral o parenteral, respectivamente, para corregir la hiperglucemia⁽²⁾.

Se prefiere un esquema de insulina nasal o basal plus en pacientes no críticos que tienen baja ingesta o tolerancia a la vía oral o aquellos pacientes que por circunstancias clínicas la vía oral se ha suspendido. En el paciente con ingesta normal de la vida oral se prefieren los esquemas basal y bolos de insulina, con verificación previa a la administración de la misma de los niveles de glucosa. El uso de insulinas de rápida acción permite hacer modificaciones de las dosis de insulina en el caso de intolerancia a la comida o de baja ingesta una vez se pueden administrar inmediatamente el paciente come y permite hacer correcciones en el caso que el paciente realice conteo de carbohidratos⁽¹³⁾.

Un estudio aleatorizado mostró que el tratamiento con esquema de insulina basal-bolo mejoró el control glucémico y redujo las complicaciones durante la hospitalización en comparación con esquemas móviles de insulina en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados por Cirugía General⁽¹⁴⁾. Se desaconseja el uso de esquemas móviles por largo tiempo en el paciente diabético hospitalizado⁽⁴⁾.

Las dosis de insulina inicial recomendadas para el paciente hospitalizado se pueden consultar en la **(tabla 1)**.

En los pacientes diabéticos tipo 1, la administración de insulina basada únicamente en los niveles de glucosa antes de las comidas no tiene en cuenta los requerimientos basales de insulina ni la ingesta calórica lo que aumenta los riesgos de hipoglucemia e hiperglucemia y pueden llevar al desarrollo de cetoacidosis diabética. Las dosis de insulina basales deben ser calculados de acuerdo al peso corporal. En el paciente tipo 1 hospitalizado es claro que se necesitan esquemas con componente basal y prandial más un esquema de corrección.

Los pacientes que han sido manejados con esquema de insulina intravenosa, se debe establecer un esquema de transición a insulina subcutánea. Se debe iniciar la insulina nasal 2-4 horas antes de la suspensión de la insulina intravenosa. La dosis de insulina nasal a utilizar debe ser 60%-80% de la dosis total de insulina diaria utilizada en forma intravenosa^{(2) (15) (16)}.

El uso de medicamentos diferentes a la insulina en el paciente con hiperglucemia en el contexto hospitalario es objeto de investigación. Un estudio piloto mostró que en pacientes médicos y quirúrgicos en salas generales, el uso de inhibidores de la DPP4 solos o en combinación con insulina basal puede ser bien tolerado y se obtiene un control glucémico similar sin diferencias en los episodios de hipoglucemia, comparados con un esquema basal-bolo de insulina^{(17) (19)}. Se debe tener en cuenta que un reciente boletín de la FDA establece que los proveedores deben considerar suspender la administración de Saxagliptina y Alogliptina en personas con diagnóstico de falla cardíaca⁽²⁰⁾. También se está estudiando el uso de análogos de GLP1 en pacientes hospitalizados lo cual se cree prometedor⁽²¹⁾, sin embargo, son necesarios más estudios en relación a seguridad y eficacia. En relación al uso intra hospitalario de los inhibidores del cotransportador SGLT2, su seguridad y efectividad no está establecida por lo que no se recomienda su uso de rutina en este tipo de pacientes.

Hipoglucemia

En el contexto del paciente hospitalizado, como ya vimos anteriormente, no solo revierte especial importancia el manejo

de la hiperglucemia, la hipoglucemia es un factor de vital importancia como un determinante de complicaciones y de mortalidad intrahospitalaria y el objetivo de su manejo debe estar más enfocado a la prevención de las hipoglucemias en el ámbito hospitalario. Cada hospital debe contar con un protocolo tanto de prevención como de manejo de las hipoglucemias y este debe ser ampliamente difundido al personal asistencial. Estos protocolos se deben activar una vez el paciente tenga unos niveles de glucemia por debajo de 70mg/dL⁽²⁾.

Se deben tener en cuenta los posibles factores desencadenantes de hipoglucemia en el paciente hospitalizado, tales como, las dosis altas de insulina, la reducción o la suspensión de la ingesta de alimentos, ya sea por decisión del paciente o por orden médica (necesidad de estudios diagnósticos o procedimientos que requieren ayuno), presencia de diarrea, emesis, enfermedad renal crónica, disminución en las dosis de medicamentos tales como los glucocorticoides, cambios en los aportes de nutrición parenteral y proveer especial atención en aquellos pacientes en salas de aislamientos o aquellos con limitaciones que condicionan la expresión de síntomas o en quienes el uso de algunos medicamentos pueden bloquear las manifestaciones y los signos de hipoglucemia (por ejemplo, el uso de beta bloqueadores)⁽²²⁾. Todos los episodios de hipoglucemia ameritan una descripción y análisis de las posibles causas que pudieron haber estado relacionadas y la intervención en búsqueda de la prevención de nuevos episodios⁽⁴⁾.

Manejo nutricional

Los objetivos de la terapia de nutrición en el hospital son proporcionar los cálculos adecuados para satisfacer las demandas metabólicas, optimizar el control glucémico, abordar las preferencias personales de alimentos y facilitar la creación de un plan de alta. Las recomendaciones nutricionales actuales aconsejan la individualización en función de los objetivos del tratamiento, los parámetros fisiológicos y el uso de medicamentos. Los planes de comidas con carbohi-

dratos son preferidos por muchos hospitales ya que facilitan el ajuste de la dosis de insulina prandial con la cantidad de carbohidratos consumidos⁽²³⁾. Con respecto a la terapia nutricional enteral, las fórmulas específicas para la diabetes parecen ser superiores a las fórmulas estándar para controlar la glucosa posprandial, la HbA1C y la respuesta a la insulina⁽²⁴⁾. El manejo nutricional debe estar dirigido por personal especializado en manejo conjunto a los médicos tratantes.

Situaciones especiales

Nutrición enteral y parenteral: para pacientes quienes reciben nutrición enteral o parenteral y que requieren insulina esta debe ser dividida en dosis basal, prandial y de corrección. La dosis de insulina basal a utilizar, generalmente corresponde al 30-50% de la dosis total de insulina que el paciente utilizaba en forma ambulatoria. En caso de no conocer o no uso de insulina previo a la hospitalización se puede iniciar con una dosis de insulina nasal de 5 unidades de insulina subcutánea, NPH o detemir, cada 12 horas o 10 unidades de insulina glargina. Para los pacientes que reciben alimentación continua por sonda, los requerimientos diarios de insulina pueden ser calculados teniendo en cuenta de administrar 1 unidad de insulina por cada 10-15g de carbohidratos administrados por día. Los esquemas de corrección deben ser administrados con insulina regular subcutánea cada 6 horas o cada 4 horas si se utiliza insulina de rápida acción (lispro, asparte o glulisina). Para los pacientes que reciben bolos de nutrición enteral, el cálculo de insulina se debe hacer teniendo en cuenta utilizar 1 unidad de insulina humana regular o de rápida acción por cada 10-15g de carbohidratos suministrado antes de cada alimentación. Los esquemas de corrección se deben adicionar según los niveles de glucosa pre prandial.

Para pacientes que reciben nutrición parenteral total continua, ya sea periférica o central, se recomienda la adición a la solución de insulina regular, particularmente si se requieren más de 20 unidades de insulina de corrección en las

últimas 24 horas⁽⁴⁾. Una dosis inicial de 1 unidad de insulina humana regular por cada 10g de dextrosa es recomendada⁽⁴⁾ ⁽²⁵⁾. La insulina de corrección debe ser administrada en forma subcutánea (**ver tabla 1**).

Terapia con glucocorticoides: el uso de esteroides, el tipo, las dosis y el tiempo de administración se deben tener en cuenta para interpretar los niveles de glucosa del paciente hospitalizado. Generalmente, si se va a usar esteroides de acción corta (prednisolona) una sola vez al día, se prevé que el pico de hiperglucemia se producirá alrededor de ellas 4-8 horas de su administración por lo que el uso de insulina de acción intermedia (NPH) es recomendada⁽⁴⁾. Para el uso de esteroides de larga acción como dexametasona, o múltiples dosis, se recomienda el uso de insulina de larga acción⁽²⁶⁾. En los pacientes con altas dosis de esteroides puede ser necesario el uso de insulina prandial adicional al uso de insulina nasal⁽²⁷⁾.

Paciente en peri operatorio: la Asociación Americana de Diabetes da las siguientes recomendaciones:

1. El objetivo de glucemia en el paciente peri operatorio debe ser 80-180mg/dL⁽²⁸⁾.
2. Identificar a los pacientes con alto riesgo peri operatorio tales como aquellos con cardiopatía isquémica, neuropatía autonómica y enfermedad renal crónica.
3. Suspender la metformina el día de la cirugía y los otros anti diabéticos orales
4. Administrar solo la mitad de la dosis de insulina NPH que el paciente viene recibiendo o el 60-80% de la dosis de insulina de larga acción o de la dosis de insulina basal administrada por bomba de insulina.
5. Realizar monitoreo de glucosa cada 4-6 horas mientras el paciente esté sin vía oral y realizar las correcciones necesarias con insulinas de corta acción.

Esquemas de transición, planeación del alta hospitalaria

Durante la hospitalización los pacientes deben ser educados en relación a su enfermedad (si tienen diabetes diagnosticada) o el riesgo de sufrirla; en el caso de no tener este diagnóstico, se les debe informar acerca del manejo farmacológico y no farmacológico, los cambios en el estilo de vida, el manejo nutricional, el uso de los medicamentos y los eventos adversos, la presencia de hipoglucemia y su manejo en casa. Además, se debe encaminar al paciente a la integración a un programa de manejo en su red primaria de atención. Antes del alta se debe planear el seguimiento óptimo del paciente, citas de revisión por Endocrinología, Medicina Interna o Medicina General según las necesidades particulares. Se debe garantizar el suministro de insumos para el auto monitoreo e instruir al paciente en su realización e importancia.

La Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ, por sus siglas en inglés) recomienda que, como mínimo, los planes de alta hospitalaria incluyan lo siguiente (29):

Reconciliación medicamentosa:

- Los medicamentos deben cotejarse para garantizar que no se olvidaron los medicamentos crónicos utilizados por el paciente, previo a la hospitalización.
- Se debe instruir al paciente a cerca de las modificaciones en su nueva formulación de medicamentos, dosis de los medicamentos utilizados previamente y los nuevos medicamentos a usar.

Comunicación de un plan de alta estructurado

- Informar al paciente de los estudios pendientes, el seguimiento y dejar una línea de comunicación.

- Entregar una copia de la historia clínica que sirva para informar a los profesionales de atención ambulatoria las modificaciones y los motivos del manejo.

Dentro del plan de educación se hacen las siguientes recomendaciones:

- Identificación del proveedor de atención médica que brindará atención para la diabetes luego del alta.
- Nivel de comprensión relacionado con el diagnóstico de la diabetes, autocontrol de la glucosa en sangre, explicación de los objetivos de glucosa en la sangre en el hogar y cuándo consultar.
- Definición, reconocimiento, tratamiento y prevención de la hiperglucemia y la hipoglucemia.
- Información sobre hábitos de nutrición.
- Si es relevante, cuándo y cómo tomar medicamentos para bajar la glucosa en sangre, incluida la administración de insulina.
- Uso adecuado y eliminación de agujas y jeringas.

Prevención de readmisiones

En pacientes con diabetes, las readmisiones están alrededor del 14-20% (30). Dentro de los factores de riesgo se consideran el bajo nivel socioeconómico, pertenecer a ciertas minorías o grupos étnicos, las comorbilidades y las hospitalizaciones previas. No hay recomendaciones específicas más allá de los programas de educación y seguimiento de los pacientes diabéticos, para disminuir la readmisión, más que las causas de las mismas suelen ser heterogéneas.

SITUACIÓN	BASAL/PRANDIAL	CORRECCIÓN
Paciente hospitalizado en sala general (con vía oral)	Continuar dosis ambulatoria de insulina. En caso de no tenerla calcular la dosis de insulina en base al peso, 0.6U/Kg día, utilizar 40-50% en insulina basal y el resto en insulina prandial.	
Nutrición enteral continua	Continuar dosis ambulatoria de insulina basal, en caso de no tenerla, calcular la dosis de insulina diaria total o considerar el inicio de insulina NPH o detemir 5 unidades cada 12 horas o insulina glargina o degludec 10 unidades cada 24 horas. Prandial: insulina regular cada 6 horas insulina de rápida acción, cada 4 horas, iniciar con 1 unidad por cada 10-15g de carbohidratos y realizar ajuste diario.	Insulina regular subcutánea cada 6 horas o de rápida acción cada 4 horas si hay hiperglucemia.
Nutrición enteral en bolos	Continuar dosis ambulatoria de insulina basal, en caso de no tenerla, calcular la dosis de insulina diaria total o considerar el inicio de insulina NPH o detemir 5 unidades cada 12 horas o insulina glargina o degludec 10 unidades cada 24 horas. Prandial: administrar insulina regular o de acción rápida, subcutáneas, antes de comida, iniciar con 1 unidad por cada 10-15g de carbohidratos y realizar ajuste diario.	Insulina regular subcutánea cada 6 horas o de rápida acción cada 4 horas si hay hiperglucemia.
Nutrición parenteral	Adicionar insulina regular a la nutrición parenteral total, empezando con 1 unidad por cada 10g de carbohidratos y realizar ajuste diario.	Insulina regular subcutánea cada 6 horas o de rápida acción cada 4 horas si hay hiperglucemia.

TABLA 1. Dosis inicial de insulina para nutrición enteral y parenteral. *Adaptado de: American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 and Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals: Standards of Medical Care in Diabetes-2004* ^{(2) (4)}.

Referencias

- (1) Dle.rae.es. (2018). Available at: <http://dle.rae.es/?w=diccionario> [Accessed 19 Feb. 2018].
- (2) Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al.; Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [published corrections appear in *Diabetes Care* 2004;27:856 and *Diabetes Care* 2004;27: 1255]. *Diabetes Care* 2004;27:553–591.
- (3) Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119–1131.
- (4) American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S144–S151.
- (5) Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al.; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 16–38 .
- (6) International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155– 157.
- (7) NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
- (8) Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8: 930–936.
- (9) Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med* 2008; 3(Suppl.):29–41.
- (10) Brown KE, Hertig JB. Determining current insulin pen use practices and errors in the inpatient setting. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2016;42:568– 575.
- (11) Horne J, Bond R, Sarangarm P. Comparison of inpatient glycemic control with insulin vials versus insulin pens in general medicine patients. *Hosp Pharm* 2015;50:514–521.
- (12) Veronesi G, Poerio CS, Braus A, et al. Determinants of nurse satisfaction using insulin pen devices with safety needles: an exploratory factor analysis. *Clin Diabetes Endocrinol* 2015;1: 15.
- (13) Bueno E, Benitez A, Ruffinelli JV, et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract* 2015;21:807–813.
- (14) Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabe-

tes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256–261.

- (15)** Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007;30:823–828.
- (16)** Shomali ME, Herr DL, Hill PC, Pehlivanova M, Sharratts JM, Magee MF. Conversion from intravenous insulin to subcutaneous insulin after cardiovascular surgery: transition to target study. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:121–126.
- (17)** Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:3430–3435
- (18)** Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:125–133
- (19)** Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5: e000394
- (20)** U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet], 2016. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.html>. Accessed 7 October 2016
- (21)** Umpierrez GE, Korytkowski M. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: Insulin therapy has proven itself and is considered the mainstay of treatment. *Diabetes Care* 2013;36:2112–2117
- (22)** Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:222–232
- (23)** Curll M, Dinardo M, Noschese M, Korytkowski MT. Menu selection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care* 2010;19:355–359
- (24)** Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients* 2014;6:5142–5152
- (25)** Richardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract* 2011;17:249–260
- (26)** Corsino L, Dhatariya K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. In *Endotext* [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>. Accessed 21 November 2016
- (27)** Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basal-bolus

insulin in patients receiving high dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:874–879

- (28)** Demma LJ, Carlson KT, Duggan EW, Morrow JG 3rd, Umpierrez G. Effect of basal insulin dosage on blood glucose concentration in ambulatory surgery patients with type 2 diabetes. *J Clin Anesth* 2017;36:184–188

- (29)** Agency for Healthcare Research and Quality. Readmission and adverse events after hospital discharge [Internet], 2017. Available from <http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerID511>. Accessed 18 October 2017

- (30)** Rubin DJ. Hospital readmission of patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2015;15:17

Trombopprofilaxis en el paciente médico

Paola Pizano Ospina
Médica Especialista en Medicina Interna
Universidad de Antioquia

Edwin Uriel Suárez M.
Médico Especialista en Medicina Interna
Universidad de Antioquia

Introducción

La tromboembolia venosa (TEV), que comprende la embolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), es un problema clínico común, sobretodo en los pacientes hospitalizados, pues se ha estimado que hasta el 50% de los pacientes ingresados por causa médica están en riesgo de desarrollar un evento de TEV. Cabe resaltar que el TEP es la mayor causa de muerte intrahospitalaria prevenible⁽¹⁾. La trombopprofilaxis se define como una medida farmacológica o no farmacológica para evitar la TEV, su uso se ha relacionado con la disminución de eventos trombóticos en los pacientes hospitalizados por causa médica, sin lograr impactar la mortalidad ⁽¹⁾⁽²⁾. Por lo tanto, el clínico debe tener en cuenta que la trombopprofilaxis no elimina el riesgo de muerte relacionada con TVE en el paciente no quirúrgico. En este capítulo se hará una breve revisión sobre las indicaciones de trombopprofilaxis, se describirán los métodos para establecer el riesgo de trombosis y sangrado, se definirán los tipos de trombopprofilaxis disponibles y por último, se mencionarán ciertos escenarios de la práctica clínica en los cuales se puntualizarán las recomendaciones para evitar TEV.

Enfoque

Paso 1. ¿Cómo evalúo el riesgo?

Se debe evaluar el riesgo de tromboembolia y sangrado (**Tablas 1 y 2**) antes de iniciar terapias farmacológicas, y hacer un balance que permita tomar una decisión. Lo primero a saber es que existe poca evidencia que permita recomendar específicamente una escala de riesgo validada para el paciente médico y para algunos escenarios aún más específicos ⁽¹⁾⁽³⁾.

Trombosis

La probabilidad de desarrollar TEV depende del riesgo individual y la naturaleza de la enfermedad. Se deben considerar entonces como factores de riesgo, la edad (>60 años), el tiempo de inmovilidad prolongada (≥ 3 días), los antecedentes personales (TVP o TEP previo, enfermedad inflamatoria intestinal, trombofilias, cáncer activo), y la enfermedad crítica aguda, entre otros ⁽¹⁾⁽⁴⁾

La mayoría de los clínicos evalúan empíricamente el riesgo y

administran la tromboprofilaxis basados en esto. Ésta práctica ha sido comparada con modelos de riesgo derivados de estudios que no están ampliamente validados ni evaluados de forma prospectiva en los diferentes escenarios ⁽¹⁾⁽³⁾

Las escalas más conocidas son: Padua, IMPROVE VTE, GENOVA (Tabla 3), QThrombosis, PROTECHT, Khorana (Tabla 4) y sus modificaciones (estos dos últimos para el paciente con cáncer activo) ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. No es posible aseverar que una escala sea mejor que otra, sin embargo, algunos recomiendan preferentemente el puntaje de Padua ⁽²⁾. Estas escalas pueden ayudar a tomar la decisión, sobre todo cuando el riesgo de sangrado no es despreciable y/o hay otros factores que la pueden modificar.

En general se debe considerar la profilaxis (farmacológica o mecánica) en la mayoría de los pacientes agudamente enfermos admitidos a hospitalización con al menos un factor de riesgo para TEV.

Sangrado

Se debe evaluar en detalle la anamnesis y la exploración física para obtener los factores de riesgo que pueden contribuir al riesgo de sangrado en quienes se considera iniciar tromboprofilaxis y así definir si es posible garantizar una terapia farmacológica. Los casos de alto riesgo de sangrado contraindican el uso de anticoagulantes: trombocitopenia $<50.000/\mu\text{L}$ (excepto en pacientes con trombocitopenia inducida por heparinas, HIT) o $<100.000/\mu\text{L}$ más factores adicionales como, procedimiento quirúrgico en las próximas horas ($<4-6$ horas; principalmente neurocirugías) y sangrado activo clínicamente relevante (se excluye la epistaxis y el sangrado menstrual) ⁽¹⁾⁽²⁾.

El riesgo de sangrado puede ser evaluado con la escala IMPROVE Bleeding Risk Calculator (Tabla 5) derivada de un análisis retrospectivo del estudio del mismo nombre acrónimo ⁽¹⁾⁽³⁾.

En general si el paciente tiene alto riesgo de sangrado o está sangrando de forma activa y es clínicamente relevante, se debe

escoger una forma de tromboprofilaxis no farmacológica.

Paso 2. ¿Qué método de profilaxis uso?

Como se mencionó previamente, la tromboprofilaxis puede ser farmacológica o no farmacológica. La primera forma incluye el grupo de las heparinas esencialmente: no fraccionadas (HNF), de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux. La medidas no farmacológicas comprenden el uso de medias de gradiente (MG) o la compresión neumática intermitente (CNI).

Un método ideal de tromboprofilaxis debería tener facilidad en la administración, efectividad, seguridad y costo efectividad. Todas estas características, teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente, serán necesarias a la hora de elegir la medida para evitar la TEV.

Profilaxis farmacológica

En ensayos clínicos, la profilaxis farmacológica ha demostrado ser mas efectiva en prevenir la TEV que el placebo y las medidas no farmacológicas (dispositivos mecánicos) (1), especialmente en la reducción significativa de TEP, no siendo así para la TVP sintomática, ni para la disminución de la mortalidad Asimismo, existe un incremento en el riesgo de sangrado con el uso de heparinas, aunque la diferencia en cuanto a eventos de sangrado mayor no fue estadísticamente significativa en dichos estudios ^(1, 4)

Heparina de bajo peso molecular (HBPM) vs Heparina no fraccionada (HNF)

Existen varios ensayos clínicos comparando HBPM vs HNF (bid y tid), en pacientes médicos, en general, la efectividad de ambas es similar en cuanto a la disminución de eventos trombóticos como se mencionó previamente, sin beneficio en la disminución de la mortalidad (2,4). Sin embargo, algunos datos favorecen a las HBPM por tener mayor disminución en la presentación de TVP y menor aparición de eventos de sangrado mayor, sin diferencias en mortalidad o presentación de TEP ⁽⁷⁾.

Existen varias preparaciones de HBPM disponibles (enoxapa-

rina, dalteparina, nadroparina), entre las cuales no se han demostrado diferencias. Las dosis recomendadas para pacientes médicos con tasa de filtración glomerular (TFG) > 30mL/minuto son las siguientes ⁽¹⁾:

- Enoxaparina 40mg SC qd
- Dalteparina 5000 U SC qd
- Nadroparina 3800 antiXa u/día < 70Kg qd y 5700 u/día en >70Kg qd.

En cuanto a la dosis de HNF, esta varía entre 5000 unidades bid y 5000 unidades tid, la frecuencia de prescripción es controversial. La mayoría de revisiones sistemáticas no han encontrado diferencias significativas en efectividad, y algunas han incluso mostrado mayor sangrado con el régimen de 3 veces al día ⁽¹⁾. La guía ACCP 2012 no favorece ninguna de las dos prescripciones por falta de evidencia, sin embargo comenta que por facilidad en la prescripción y tolerancia del paciente, la dosificación de dos veces al día parece aceptable ⁽²⁾.

En el seguimiento, se debe monitorizar el conteo de plaquetas periódicamente (por ejemplo días 5, 7 y 9) en todos los pacientes que reciben HBPM y HNF para detectar la HIT.

Fondaparinux

Este pentasacárido con actividad inhibitoria para el factor X activado, es superior al placebo en disminuir eventos trombóticos en pacientes hospitalizados (1,3). No hay suficiente evidencia que lo compare con HBPM. La dosis para tromboprofilaxis utilizada en TFG >30 es de 2.5mg SC qd ⁽¹⁾⁽³⁾.

Anticoagulantes orales directos (DOAC)

Dos ensayos clínicos en comparación con enoxaparina, uno con rivaroxaban (MAGELLAN trial) y otro con apixaban (ADOPT trial), demostraron disminución de los eventos trombóticos con los DOAC pero con mayor riesgo de sangrado que la HBPM, situación que los excluye como opción para tromboprofilaxis (8,9). Otro DOAC, Betrixaban, está aprobado como anticoa-

gulante para tromboprofilaxis, su eficacia se demostró en un RCT (APEX trial) (10), que comparándolo con enoxaparina, se asoció con disminución de los eventos de TEV sin mayor riesgo de sangrado ^(1,3).

Profilaxis no farmacológica

La profilaxis no farmacológica se resume en el uso de dispositivos mecánicos en los miembros inferiores y la deambulación con el fin de disminuir la formación de trombos en el sistema venoso profundo. Estos dispositivos mecánicos incluyen las MG y la CNI (1,2).

La recomendación en cuanto al uso de profilaxis mecánica es variable entre las guías de práctica clínica, como recomendación general se tienen como opción para aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado que tienen contraindicación para la tromboprofilaxis con anticoagulantes y en quienes el riesgo de trombosis es moderado - alto. Se debe tener como premisa, que una vez resuelva el riesgo de sangrado y ante la persistencia del riesgo de trombosis, deberá iniciarse sin duda la profilaxis farmacológica en estos pacientes ⁽¹⁾.

Gran parte de la evidencia para el uso de dispositivos mecánicos se deriva de estudios en pacientes quirúrgicos, en quienes se ha demostrado disminución de los eventos trombóticos, sin riesgo de sangrado ⁽²⁾. Sin embargo, en pacientes médicos, el uso de MG no ha demostrado disminución de los eventos trombóticos y sí incremento en el daño de la piel en miembros inferiores (datos derivados de ensayos clínicos en pacientes con síndrome neurovascular agudo). Por su parte la CNI parece ser segura, disminuyendo los eventos trombóticos sin incrementar el sangrado en pacientes médico ⁽³⁾. Se desconoce el grado de deambulación que previene TEV ⁽¹⁾.

Por esta razón, de tener el escenario descrito para el uso de estos dispositivos y la disponibilidad de ambos, recomendamos el uso de CNI sobre las medias de gradiente.

Hallazgos de dermatitis con compromiso cutáneo extenso, gangrena, edema grave, estasis venosa, enfermedad arterial

periférica grave, posoperatorio de ligadura venosa o injerto, o signos de TVP contraindican el uso de estos dispositivos ⁽¹⁾⁽²⁾.

Paso 3. ¿Qué duración debe tener la tromboprofilaxis?

Los pacientes hospitalizados pueden tener factores de riesgo para el desarrollo de TEV que permanecen por semanas a meses luego del alta hospitalaria. Sin embargo no existe soporte que respalde la extensión de la profilaxis en pacientes agudamente enfermos más allá de la hospitalización. La tromboprofilaxis de duración extendida se refiere a aquella que se continúa luego del curso inicial convencional de 5 a 14 días, hasta por 35 días⁽²⁾. En pacientes quirúrgicos (posoperatorio de reemplazo de cadera, corrección de fractura de cadera y cirugía por malignidad intraabdominal) se ha demostrado beneficio con esta medida. El ensayo clínico EXCLAIM⁽¹¹⁾, estudió este escenario en pacientes médicos con enfermedad aguda y movilidad reducida. El uso de enoxaparina por un período extendido (38 días aproximadamente) en comparación con placebo, demostró una disminución en eventos sintomáticos y asintomáticos de TEV sin lograr reducción en el TEP fatal ni en la mortalidad general, esto, sobrepuesto al incremento en los eventos de sangrado mayor que aumentaron de forma significativa en aquellos que recibieron HBPM⁽²⁾. Un análisis de subgrupos de este mismo ensayo clínico tuvo resultados similares⁽³⁾.

¿Qué hacer en escenarios especiales para tromboprofilaxis?

Peso:

- **HBPM:** la dosis ideal en pacientes obesos es desconocida y debería ser individualizada. Con respecto a la HBPM, las dosis fijas muestran una correlación lineal inversa entre los niveles de actividad anti-Xa y el peso corporal entre 50-150 kg. En pacientes con obesidad (≥ 40 kg/m²), especialmente con alto riesgo trombótico o delgados (por debajo del peso estándar: <18.5 kg/m²), con alto riesgo de sangrado, deberían medirse niveles anti-Xa

para guiar mejor la terapia, sin embargo el tiempo de toma de la muestra y el rango terapéutico permanecen inciertos. Así, para un IMC ≥ 40 kg/m² (incluso en mujeres pos-cesárea), se recomienda de enoxaparina 40 mg cada 12 horas y para dalteparina 7500 U. Para un IMC > 50 kg/m² y creatinina normal una dosis de hasta 60mg de enoxaparina cada 12 horas ha demostrado ser efectiva. De forma práctica otros autores mencionan un incremento de $\approx 30\%$ de la dosis profiláctica fija convencional en pacientes con obesidad mórbida. Estudios preliminares no-aleatorizados muestran que dosis <40 mg de enoxaparina en pacientes delgados pueden ser apropiadas ⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

- **HNF:** en pacientes con obesidad ≥ 40 kg/m² puede sobre-dosificarse. Debido a la falta de algoritmos validados en estos pacientes, se debe medir frecuentemente el tiempo parcial de protrombina.
- **Fondaparinux:** debería evitarse o ser usada con cautela en pacientes con peso <50 kg.

Falla renal:

- **HNF:** por su depuración mixta renal y hepática no requiere ajustes en falla renal.
- **HBPM:** extrapolado de pacientes que reciben dosis terapéuticas de HBPM, se prefiere evitarlas en TFG <30 ml/min (para enoxaparina) o <20 ml/min (para dalteparina), en dichas situaciones se prefiere usar HNF. Basados en la respuesta errática y variable, en caso de que se use enoxaparina, se recomienda reducir la dosis a 30 mg/día si la TFG es de 20-30ml/min y en caso de que se use cualquiera por >10 días se recomienda medir niveles de actividad anti-factor Xa. En TFG >30 ml/min no hay contraindicación para usar enoxaparina, dalteparina y tinzaparina. Con nadroparina se debe ajustar la dosis un 25-33% menos para TFG entre 30-50 ml/min⁽¹⁾.

- **Fondaparinux:** se contraindica en TFG <30 ml/min. Si es necesario se debe reducir la dosis a 1.5 mg/día en TFG entre 30-50 ml/min⁽¹⁾.

Dispositivos intravasculares:

No se recomienda el uso de tromboprofilaxis en pacientes usuarios de catéteres intravasculares (periféricos o centrales) tengan o no cáncer. Como medidas preventivas de trombosis relacionada al catéter se recomienda: colocar el catéter central en el lado derecho y en la subclavia > yugular > femoral, y que la punta del catéter central sea colocada en la unión entre la vena cava superior y el atrio derecho. Se recomienda usar el mínimo calibre posible, y lavar periódicamente con solución salina (no con trombolíticos ni heparina)⁽¹⁴⁾.

Embarazadas: el riesgo de TEV está aumentado en los tres trimestres y especialmente en el posparto. Sin embargo, para la mayoría de los casos no se recomienda el uso de tromboprofilaxis en el ámbito ambulatorio (exceptuando algunos casos y basados en evidencia indirecta de baja calidad: trombofilias de alto riesgo, TEV recurrente independiente de su causa o TEV previa asociada al embarazo), en esos casos se puede usar HBPM o HNF, hasta 6 semanas posparto. Ahora, en el ámbito hospitalario:

- **Preparto:** en pacientes con riesgo moderado/alto de TEV, puede considerarse (por ejemplo: hospitalización >3 días por condición médica o quirúrgica). El mejor método de tromboprofilaxis es desconocido en este escenario y como se mencionó previamente se debe balancear con el riesgo de sangrado (parto inminente, abrupcio de placenta, placenta previa, multiparidad, hematoma subcoriónico).
- **Postparto:** al igual que en el preparto, puede ser administrada intrahospitalariamente en pacientes de riesgo moderado/alto de TEV (historia de trombofilia de alto riesgo, TEV única no-provocada o TEV recurrente independiente de su causa) y pos-cesárea (preferiblemente deambulada temprana y profilaxis mecánica, a menos que se tengan otros factores de riesgo)⁽¹⁾.

HIT: en antecedente de HIT puede usarse fondaparinux como una alternativa⁽¹⁾.

Síndrome neurovascular agudo:

En pacientes inmovilizados por accidente cerebrovascular agudo (ACV), se recomienda el uso de CNI (en ausencia de contraindicaciones -ver el paso 2-) más el tratamiento de rutina (aspirina e hidratación) con el objeto de disminuir el riesgo de TVP (recomendación I, B). El beneficio de dosis profilácticas de HNF o HBPM en pacientes inmovilizados con ACV isquémico no está bien establecida (recomendación IIb, A)⁽¹⁵⁾.

Cáncer:

Son un grupo de alto riesgo para TEV, por tanto como recomendación general se usa tromboprofilaxis farmacológica durante la hospitalización por enfermedad aguda en ausencia de contraindicación (preferiblemente farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux) o en posoperatorios de cirugía mayor (donde se prefiere HBPM por recomendación de expertos; al menos por 7-10 días, y prolongar hasta 4 semanas en aquellos con cirugía abdominal o pélvica mayor con características de alto riesgo). En pacientes ambulatorios no se recomienda de rutina. Puede considerarse de forma individualizada en pacientes seleccionados de alto riesgo de TEV y bajo riesgo de sangrado, finalmente depende de este balance, del tipo de cáncer y de la terapia antineoplásica utilizada. Puede hacerse uso de la escala mencionada previamente (Khorana y sus modificaciones posteriores) para definir la profilaxis ambulatoria. Principalmente para algunos subgrupos: mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida en particular se recomienda HBPM o aspirina⁽⁵⁾⁽⁶⁾. En otros tipos de neoplasia, como cáncer de páncreas o de pulmón localmente avanzado o metastásico tratados con terapias sistémicas antineoplásicas y bajo riesgo de sangrado, se recomienda HBPM⁽¹⁾⁽⁶⁾.

Viajes:

Se ha establecido un nexo causal pero modesto entre la inmovilidad durante un viaje y el desarrollo de TEV en personas sanas⁽¹⁶⁾. Los viajes aéreos prolongados tienen una baja inci-

dencia de TEV; estos eventos pueden atribuirse al viaje si ocurren hasta 8 semanas después⁽²⁾. La incidencia total de TEV en un mes para un viaje mayor a 4 horas es de 1 en 4600 vuelos y el riesgo se incrementa en un 18% por cada 2 horas de aumento en la duración del viaje ⁽²⁾⁽¹⁶⁾. Cabe resaltar que el desarrollo de TEP severo sintomático luego de un viaje es infrecuente si la duración de este es menor a 8 horas, en vuelos mayores a 12 horas la tasa es de 5 por cada millón ⁽¹⁷⁾. Los pacientes con factores de riesgo conocidos tienen la mayor predisposición para la presentación de estos eventos: embarazo, trombofilia conocida, cirugía o trauma reciente (mes previo), uso de estrógenos, malignidad activa, edad avanzada, movilidad reducida, obesidad grave o TEV previa⁽²⁾⁽¹⁶⁾. En estos pacientes de alto riesgo, expuestos a viajes mayores a 6 horas, se recomienda la deambulacion frecuente, ejercitar las piernas durante la jornada e hidratarse adecuadamente, además del uso de medias de gradiente debajo de la rodilla con compresión de 15-30mmHg,

esta última medida se ha relacionado con la disminución de TVP asintomática, para el resto de la población no existen recomendaciones especiales. No se recomienda el uso de aspirina o anticoagulantes en los viajeros⁽²⁾.

Inmovilización crónica:

en los pacientes con secuelas de eventos neurovasculares, trauma raquimedular (después de 8-12 semanas del evento agudo) o síndrome demencial postrados en cama, el uso de tromboprofilaxis no ha sido estudiada de forma adecuada para precisar una conclusión acerca del riesgo/beneficio. Actualmente no se recomienda usar de rutina tromboprofilaxis en esta población⁽¹⁾⁽²⁾.

Trombofilias:

en el ámbito ambulatorio, pacientes con trombofilias asintomáticas, no requiere tromboprofilaxis⁽²⁾⁽³⁾.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TEV

Trombofilias (factor V Liden, mutación del gen de protrombina, deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina

Cirugía o trauma reciente

Cáncer activo

Embarazo

Presencia de catéter venenoso central

Fármacos (terapia hormonal con estrógenos, tamoxifeno)

Falla cardiaca

Enfermedad renal crónica

Síndrome antifosfolípido

Obesidad

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TEV

Tabaquismo
Edad mayor a 60 años
Historia de TEV
Falla respiratoria aguda (ej. exacerbación de EPOC)
Sepsis
Enfermedad inflamatoria intestinal

TABLA 1. Factores de riesgo para el desarrollo de TEV.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE SANDRADO

Sexo masculino
Diabetes
Cancer activo
Alcoholismo
Enfermedad hepática
Enfermedad renal crónica
Úlcera gastroduodenal activa
Anemia
Antecedente de accidente cerebro vascular isquémico o hemorrágico
Fármacos (ácido acetil salicílico, AINES, antiplaquetarios, antibióticos, estatinas, fibratos, esteroides)
Historia de sangrado en los tres meses previos al ingreso
Trombocitopenia menor a 50.000
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

TABLA2. Factores de riesgo para el desarrollo de sangrado.

PADUA SCORE*	IMPROVE SCORE °	GENEVA SCORE †
Cáncer activo o tratado con quimioterapia o radioterapia en los últimos 6 meses (3 puntos)	Historia de TEV (3 puntos)	Falla cardiaca (2 puntos)
Movilidad reducida de al menos 3 días de duración (3 puntos)	Antecedente de trombofilia (3 puntos)	Síndrome cardiovascular agudo reciente (< 3 meses) (2 puntos)
Estado procoagulable preexistente (3 puntos)	Cáncer activo (1 punto)	Infarto agudo de miocardio reciente (< 4 semanas) (2 puntos)
Trauma o cirugía en el último mes (2 puntos)	Edad > 60 años (1 punto)	Enfermedad infecciosa aguda (2 puntos)
Edad ≥ 70 años (1 punto)		Enfermedad reumatológica aguda (2 puntos)
Falla respiratoria o cardiaca (1 punto)		Cáncer activo (2 puntos)
Síndrome neurovascular agudo o infarto agudo al miocardio (1 punto)		Desorden mieloproliferativo (2 puntos)
Enfermedad infecciosa aguda o neuromatología (1 punto)		Síndrome nefrótico (2 puntos)
Obesidad con IMC ≥ 30 Kg/m ² (1 punto)		Antecedente de TEV (2 puntos)
Tratamiento de reemplazo hormonal incurrente (1 punto)		Estado procoagulable conocido (2 puntos)
		Alnmobilización ≥ a 3 días (1 punto)
		Viaje reciente (> 6 horas de duración) (1 punto)
		Edad > 60 años (1 punto)
		IMC > 30 Kg/m ² (1 punto)
		Embarazo (1 punto)

PADUA SCORE*	IMPROVE SCORE °	GENEVA SCORE †
		Terapia hormonal (estrógenos) (1 punto)
		Deshidratación (1 punto)

TABLA 3. 0 - 3 puntos bajo riesgo de TEV sintomática
 4 - 20 puntos alto riesgo, 11% riesgo de TEV sintomática
 ° la tasa de TEV a 92 días de hospitalización en de 0,5% en pacientes sin ningún factor de riesgo. Más de 8% se relaciona con alto riesgo.
 † 0 - 2 puntos bajo riesgo, 0,8% 30 días de riesgo de TEV sintomática o mortalidad relacionada con TEV
 0 - 3 puntos alto riesgo, 3,5% 30 -día de riesgo de TEV sintomática o mortalidad relacionada con TEV

PUNTAJE PARA DETERMINAR RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER - KHORANA SCORE
SITIO DE TUMOS PRIMARIO
Muy alto riesgo (estómago, pancreas)
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular)
Todos los demás sitios
OTROS
Conteo de plaquetas pre quimioterapia $\geq 350,0000/\text{microL}$
Nivel de hemoglobina $< 10\text{gr/dL}$ o uso de estimulantes de eritropoyesis
Glóbulos blancos prequimioterapia $> 11.000/\text{microL}$
$\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$

TABLA 4. Puntaje para determinar riesgo de trombosis en pacientes con cáncer - Khorana score

FALLA RENAL	PUNTAJE
TFG 30 - 59 mL/min	1
TFG < 30 mL/min	2.5

EDAD	PUNTAJE
40 - 84 años	1.5
≥ 85 años	3.5

EDAD	PUNTAJE
Sexo masculino	1
Cáncer activo	2
Presencia de catar venenoso central	2
Paciente en UCI o en unidad de cuidado coronario	2
Falla hepática (INR >1.5)	2.5
Trombocitopenia < 50.000	4
Sangrado en los 3 meses previos al ingreso	4
úlceras gastroduodenal activa	4.5

Referencias

- (1)** A1. Menaka P, Douketis JD. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. Finlay G. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on March 1, 2018)
- (2)** Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.
- (3)** DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 316453, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis for medical patients; [updated 2017 May 19, cited place cited date here]; [about 32 screens]. Available from <http://www.dynamed.com.consultaremota.upb.edu.co/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=316453>.
- (4)** Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011 Nov 1;155(9):625-32.
- (5)** Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):e452-e466.
- (6)** Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):654-6.
- (7)** Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 7;(5):CD003747.
- (8)** Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368:513.
- (9)** Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365:2167.
- (10)** Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):534-44. doi: 10.1056/NEJMoa1601747. Epub 2016 May 27.
- (11)** Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:8.
- (12)** Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2011 Oct;155(2):137-49.
- (13)** Rocca B, Fox KA, Ajjan RA. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC

Working Group on Thrombosis. European Heart Journal (2018) 0, 1–21

- (14)** Rajasekhar A, Streiff MB. How I treat central venous access device–related upper extremity deep vein thrombosis. Blood. 2017;129(20):2727-2736.
- (15)** Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018 Mar;49(3):509-510.

- (16)** Freedman D, Chen L, Kozarsky P. Medical Considerations before International Travel. N Engl J Med (2016) 375; 3.

- (17)** Watson H, Baglin T. Guidelines on travel-related venous thrombosis. British Journal of Haematology. (2010) 152, 31–34



Centro de Extensión

FACULTAD DE MEDICINA

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

Centro de Extensión
Facultad de Medicina

(+574) 219 6940 | (+574) 219 6947

✉ cemedicina@udea.edu.co
🌐 <http://medicina.udea.edu.co>
📘 Educación Continua - Medicina UdeA